Rev. SCP, Vol. 17, Nº 2, pp. 129-154, Diciembre 2012 ISSN 0379-9123

# Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte I: Una variable de estado.

Roberto Suárez Ántola
Profesor de Ingeniería y Matemática Aplicada
Universidad Católica del Uruguay
8 de Octubre 2801- CP11600, Montevideo, Uruguay
rsuarez@ucu.edu.uy

**Resumen**: Se emplea una ecuación de cable no lineal homogeneizada para describir la interacción entre un campo eléctrico externo y una fibra nerviosa mielínica. Aplicando el concepto de intervalo de influencia del campo sobre el axón, y un modelo simplificado de membrana excitable, se utiliza un método de Galerkin para aproximar la ecuación a derivadas parciales no lineal del modelo original por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en las amplitudes de modo resultantes. Se presentan algunos resultados de simulación digital en un espacio de amplitudes de modo, para casos en los que la variable de recuperación se fija en su valor de reposo. Se identifican una amplitud dominante y se utiliza para simplificar el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se estudia la dinámica del umbral en el sistema de orden reducido y se construye un modelo matemático de las curvas intensidad-duración aplicable a la estimulación eléctrica y magnética. Se obtienen fórmulas analíticas para la curva intensidad-duración, en particular para la cronaxia y la reobase correspondientes a la estimulación catódica de cierre. Se analizan la estimulación anódica de cierre y se sugiere como abordar un análisis del bloqueo anódico por el cátodo. Se ponderan las limitaciones del modelo de axón y de las técnicas de análisis utilizadas.
**Palabras clave**: Ecuación del cable homogeneizada, curvas intensidad-duración, umbrales, cronaxia, reobase, estimulación eléctrica funcional, estimulación magnética, fibra nerviosa mielínica, análisis modal no lineal, bifurcaciones globales, estimulación catódica de cierre, estimulación anódica de cierre.

**Abstract:** A nonlinear and homogenized cable equation is employed to describe the interaction between an external electric field and a myelin nervous fiber. Applying the concept of the interval of influence of the field over the axon, and a simplified model of excitable membrane, Galerkin's method is used to approximate the nonlinear partial differential equation of the original model by a system of nonlinear differential equations in the resulting mode amplitudes. Some digital simulation results in the space of mode amplitudes are reported, for the recovery variable fixed at its rest value. Dominant mode amplitude is identified and used to simplify the system of ordinary differential equations. Threshold dynamics is studied in the reduced order system and a mathematical model of strength-duration curves for electric and magnetic stimulation is constructed. Analytical formulae for strength-duration curves, in particular for chronaxie and rheobase, are ob-

tained for cathodic make excitation. Anodic make excitation from the cathode is discussed. An approach to anodic block from the cathode is suggested. The limitations of the axon model and the analytical techniques employed are assessed.
**Key words:** Homogenized cable equation, strength-duration curves, thresholds, chronaxie, rheobase, functional electric stimulation, magnetic stimulation, myelin nervous fiber, non-linear modal analysis, global bifurcations, cathodic make excitation, anodic make excitation.

## (1)Introducción

El objetivo de la estimulación eléctrica y magnética de células excitables con fines terapeúticos, es generar o bloquear potenciales de acción en sitios adecuados a los fines perseguidos [1], [14], [20]. En ambos casos el mecanismo de estimulación involucra una interacción entre un campo eléctrico externo y la célula excitable que se desea estimular.

En el caso de la estimulación eléctrica el campo se produce mediante un arreglo de electrodos, ubicados más o menos próximos al tejido cuya actividad se pretende estimular o bloquear. A través de los electrodos se inyecta una corriente eléctrica en el conductor de volumen formado por los tejidos biológicos, con una duración y una amplitud que se seleccionan buscando que la estimulación resulte exitosa y específica.

En el caso de la estimulación magnética, la variación temporal del campo magnético genera un campo eléctrico inducido, y es este último el responsable de la estimulación o el bloqueo en la célula blanco. El flujo magnético variable se logra inyectando una corriente eléctrica variable en una bobina o conjunto de bobinas. La variación del flujo magnético en el conductor de volumen genera una distribución espacial de corrientes y campos eléctricos inducidos.

El proceso de estimulación eléctrica o magnética en el sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen de los tejidos y el elemento o elementos que se desea estimular, puede describirse a nivel de caja negra como una correspondencia entre cada historia de corriente eléctrica aplicada (inyectada en el conductor de volumen de los tejidos mediante electrodos o inyectada en las bobinas para producir el flujo magnético variable) y una variable binaria $\Lambda$ que toma el valor 0 si la estimulación fracasa y 1 si tiene éxito [15], [19].

La variable binaria refleja el carácter de fenómeno de umbral que presenta la estimulación eléctrica y magnética. Se puede obtener a partir de medidas eléctricas u observando manifestaciones externas como contracciones musculares o inhibición de funciones. El esquema de la Fig. 1 resume el umbral de estimulación eléctrica o magnética desde el punto de vista de una caja negra.

Rev. SCP, Vol. 17, Nº 2, pp. 129-154, Diciembre 2012  ISSN 0379-9123

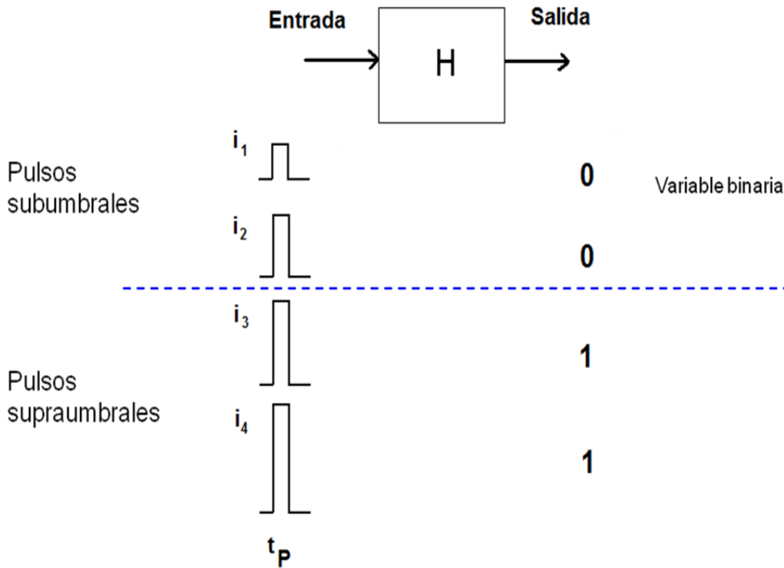



Fig. 1.  La estimulación eléctrica y magnética considerada como caja negra.

La determinación de la curva intensidad-duración es una herramienta que se utiliza en la práctica para llevar a cabo la identificación del umbral definido mediante la variable Λ.

Utilizando pulsos rectangulares de corriente controlada, que generan un pulso de campo eléctrico aproximadamente rectangular en los tejidos biológicos, hay dos formas de determinar la curva de intensidad-duración en el caso de la estimulación eléctrica:

a) se fija la duración del pulso estimulador y se varía su amplitud.
b) se fija la amplitud y se varía la duración.

En ambos casos se determina el par amplitud-duración umbral[1]. Los resultados obtenidos se pueden graficar en un plano, ubicando la duración en las abscisas y la intensidad en las ordenadas. Los pares duración-amplitud umbral forman una curva que se asemeja a una hipérbola y que separa en primer cuadrante en dos regiones: una región de estímulos sub-umbrales, debajo de la curva, y una región

---

[1] Se tienen en cuenta pequeñas variaciones aleatorias introduciendo un criterio estadístico para determinar el umbral. Por ejemplo, se considera pulso umbral cuando la excitación resulta exitosa en el 50 % de los casos para una misma amplitud y duración pre-fijadas en el equipo estimulador [9].

de estímulos supra-umbrales, encima de la curva.
Con los equipos para estimulación magnética de tercera generación se pueden inyectar pulsos de corriente en las bobinas que generan en los tejidos pulsos casi rectangulares de campo eléctrico inducido [11]. Esto permite determinar curvas intensidad-duración en forma análoga a la empleada en la estimulación eléctrica.
La determinación del umbral de estimulación eléctrica o magnética debe hacerse en cada caso, porque la curva intensidad-duración depende de la posición y tamaño de los electrodos o las bobinas, de las propiedades del conductor de volumen formado por los tejidos biológicos y de la naturaleza y posición de la o las células blanco de la estimulación.

El propósito principal del presente trabajo es construir un modelo matemático simplificado de las curvas intensidad duración cuando la estimulación se produce en una fibra nerviosa mielínica.
La Fig. 2 muestra un esquema de una porción de un axón envuelto en manguitos de mielina aportadas por células de Schwann. A intervalos regulares la envoltura aislante de mielina se interrumpe y  la membrana del axón queda al descubierto, formando los nodos de Ranvier, cuyas membranas son excitables.

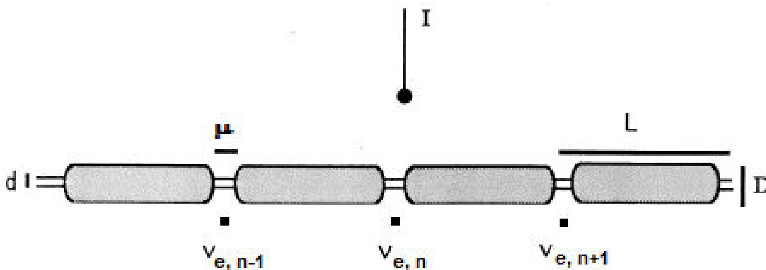



Fig. 2 Esquema de un tramo de fibra nerviosa mielínica.

Se indica un electrodo puntual ubicado por encima y a cierta distancia de un nodo, a través del cual se inyecta una corriente $I$. Con $v_{e,n-1}$ $v_{e,n}$ y $v_{e,n+1}$ se representa los potenciales eléctricos en el exterior de tres nodos consecutivos. La longitud entre nodos es $L$, la longitud de un nodo es $\mu$, su diámetro es $d$ y el diámetro externo del manguito de mielina es $D$.

Se representa el axón mediante lo que se suele denominar una ecuación del cable homogeneizada, como la obtenida por Basser con el propósito de describir el

comportamiento de la fibra por debajo del umbral [1]. Aquí se extiende su aplicación para describir perturbaciones de las variables de estado de la membrana hasta alcanzar un estado umbral. La membrana a la que se hace referencia es una membrana equivalente, cuyas variables de estado aparecen como variables dependientes del tiempo y la posición en la ecuación homogeneizada. Estas variables de estado emergentes pueden interpretarse como una especie de promedio de las correspondientes variables en los nodos de Ranvier y en los manguitos de mielina.
Se formula la ecuación del cable homogeneizada para un modelo de membrana excitable del tipo de Fitz Hugh-Nagumo, que emplea dos variables de estado: el voltaje transmembrana y una variable de recuperación [7].
En esta primera parte del trabajo se estudia la dinámica del umbral para la variable de recuperación fija en su valor de reposo. En la segunda parte se estudiará la dinámica del umbral cuando la variable de recuperación se encuentra activa y se compararán los resultados con los obtenidos cuando se encuentra fija.

## (2)Modelo matemático de la interacción campo-axón basado en una ecuación de cable no lineal homogeneizado

La figura 3 muestra un tramo de un axón mielínico, curvado e inmerso en un campo eléctrico externo. En este caso se supuso que el campo externo es uniforme, pero en general puede variar en magnitud y dirección de forma regular pero por lo demás arbitraria.

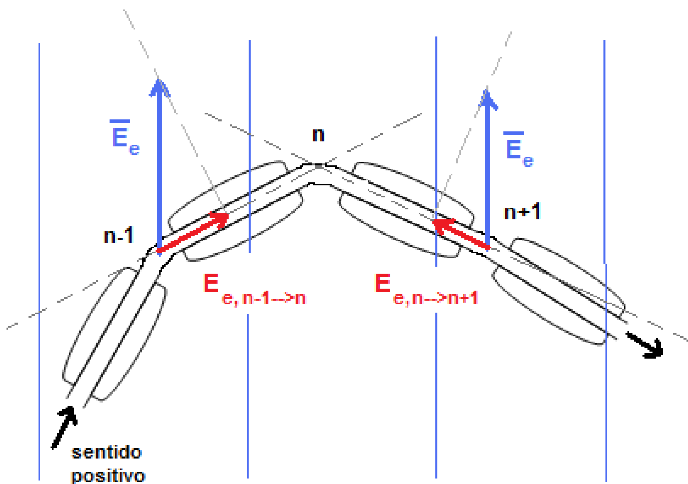



Fig.3 Tramo de axón curvado en un campo eléctrico uniforme. Se advierte que la componente del campo tangente al axón se modifica de un nodo de Ranvier a otro.

**(2.1) Sistema de ecuaciones a derivadas parciales no lineal para el cable homogeneizado**

Un modelo detallado requiere emplear una ecuación de cable separada para cada nodo y otra para cada manguito de mielina, introduciendo condiciones en cada interface nodo-manguito para compatibilizar las soluciones entre sí [7], [8].

No obstante, mediante un proceso de homogeneización, basado en el método asintótico de las escalas múltiples (dos escalas espaciales en este caso, una del orden de la longitud del nodo y otra del orden de la distancia entre nodos) se puede hallar una ecuación de cable emergente, como una primera aproximación, a partir de operar sobre un modelo de la micro-estructura detallada del axón [1].

Para los fines del presente trabajo se puede partir del siguiente sistema:

$$\tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v - \frac{\mu}{L} \cdot N(v,w) + \lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} - \lambda^2 \cdot \frac{\partial E_{e,par}}{\partial s} \qquad (1a)$$

$$\tau_w \frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\mu}{L}(v - \gamma \cdot w) \qquad (1b)$$

En las ecuaciones (1a) y (1b) el campo escalar $v(t,s)$ representa el potencial a través de la membrana excitable equivalente (es decir, emergente del proceso de homogeneizado), relativo a su valor de reposo, en el instante $t$ y en la posición de abscisa curvilínea $s$ a lo largo del axón (se introduce una abscisa curvilínea para poder trabajar con fibras curvadas). El campo escalar $w(t,s)$ representa una variable de recuperación de la membrana equivalente.

El término que representa las no linealidades que hacen posible la excitación y el efecto de la variable de recuperación viene dado por:

$$N(v,w) = bv^2 - cv^3 - \alpha \cdot w \qquad (2)$$

Corresponde a un modelo simplificado de membrana excitable del tipo conocido como de Fitz-Hug y Nagumo [7]. Los parámetros que aparecen en estas ecuaciones son positivos.

Por definición:
$$\frac{1}{\lambda^2} = \left(1 - \frac{\mu}{L}\right) \cdot \frac{1}{\lambda_{mie}^2} + \frac{\mu}{L} \cdot \frac{1}{\lambda_{no}^2} \qquad (3)$$

$\lambda$ es una constante de espacio del cable homogeneizado, expresada en función de las constantes de espacio $\lambda_{mie}$ del manguito de mielina y $\lambda_{no}$ del nodo de Ranvier.

También por definición:
$$\tau = \left(1 - \frac{\mu}{L}\right) \cdot \frac{\lambda^2}{\lambda_{mie}^2} \cdot \tau_{mie} + \frac{\mu}{L} \cdot \frac{\lambda^2}{\lambda_{no}^2} \cdot \tau_{no} \qquad (4)$$

$\tau$ es una constante de tiempo del cable homogeneizado, expresada en función de las constantes de tiempo $\tau_{mie}$ del manguito de mielina y $\tau_{no}$ del nodo de Ranvier.
El término que conecta el estado de la membrana equivalente con el campo eléctrico externo, involucra la derivada de la componente del campo externo tangencial al axón respecto de la abscisa curvilínea del axón. En las condiciones usuales de estimulación eléctrica y magnética se puede expresar como un producto de una función del tiempo por una función del espacio (de la abscisa curvilínea):

$$-\frac{\partial E_{e,par}(t,s)}{\partial s} = F(s)\cdot g(t) \tag{5}$$

En la estimulación eléctrica $g(t)$ es la corriente inyectada por el electrodo activo $i_E(t)$, mientras que en la estimulación magnética es la derivada respecto del tiempo de la corriente en la bobina $\frac{d}{dt}i_M(t)$.
En ambos casos $F(s)$ representa la variación espacial de la componente del campo externo paralela al axón, por unidad de longitud tomada a lo largo de la fibra. Lo denominaremos **factor de forma**. A vía de ejemplo, para una fibra recta y un electrodo puntual situado a una distancia $z$ de la fibra, en un punto de abscisa (tomada sobre la fibra) $x=0$, el factor de forma, cuando el conductor de volumen es homogéneo e isótropo y posee una conductividad $\sigma$, viene dado por la fórmula:

$$F(x) = \frac{1}{4\pi\sigma}\frac{2x^2 - z^2}{\left(x^2+z^2\right)^{5/2}} \tag{6}$$

**(2.2) Hipótesis del intervalo de influencia del campo externo sobre el cable homogeneizado y deducción de las ecuaciones para las amplitudes de modo.**
En lo que sigue introduciremos la hipótesis del intervalo de influencia[2] [15] [16]:

---

[2] Esta suposición es análoga a la hipótesis de las longitudes extrapoladas que se efectúa en la física de reactores nucleares [17]. Permite describir los campos que caracterizan el estado de la membrana como suma de términos construidos a partir de las funciones propias (modos) de un operador diferencial lineal espacial (operador de Laplace), en forma análoga a como se expresan el flujo neutrónico y otros campos en el núcleo de un reactor. Esos últimos se suponen nulos sobre la frontera extrapolada del reactor, lo cual no es ni más ni menos que una buena aproximación (puesto que siempre se puede detectar algún neutrón, proveniente del reactor, más allá de la frontera extrapolada).

admitiremos que $F(s)$ se anula fuera de un intervalo acotado de longitud $\ell$. Esta suposición se basa en la constatación de que, por lo general, el proceso de estimulación, **desde el reposo y hasta que se alcanza el umbral** es un fenómeno espacialmente localizado: fuera de una región de influencia acotada es posible despreciar la perturbación que el campo externo produce en las variables de estado de la membrana y asumir que estas últimas permanecen fijas en sus valores de reposo. En el caso de los campos $v(t,s)$ y $w(t,s)$ se supone que se anulan en los extremos del intervalo de influencia. Si el origen se pone en el punto medio de dicho intervalo, se supone entonces que: $v\left(t,\pm\frac{\ell}{2}\right)\approx 0$ y $w\left(t,\pm\frac{\ell}{2}\right)\approx 0$

Consideremos ahora el operador $\hat{L}[...]=-\lambda^2\frac{\partial^2(...)}{\partial s^2}$ que aparece en la ecuación (1a) actuando sobre $v(t,s)$. Planteamos el problema de hallar las funciones $\varphi(s)$ tales que $-\frac{\partial^2}{\partial s^2}[\varphi(s)]=\omega\cdot\varphi(s)$ siendo $\varphi(s)$ nula en los extremos del intervalo de influencia de los electrodos o las bobinas sobre la fibra. Con el origen de coordenadas en el punto medio del intervalo de influencia, se obtienen los siguientes valores propios: $\omega_n=\frac{n^2\pi^2}{\ell^2}$ siendo $\ell$ la longitud del intervalo de influencia y n=1, 2, 3,... Cuando n es impar $\varphi_n(s)=\sqrt{\frac{2}{\ell}}\cos\left(\frac{n\pi s}{\ell}\right)$, y cuando es par $\varphi_n(s)=\sqrt{\frac{2}{\ell}}sen\left(\frac{n\pi s}{\ell}\right)$. Estas funciones propias están normalizadas de modo que $\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n^2(s)ds=1$ y son ortogonales dos a dos. Además, forman un conjunto completo que permite desarrollar en serie de Fourier cualquier función regular en el intervalo $\left[-\frac{\ell}{2},+\frac{\ell}{2}\right]$ con suficiente aproximación si se emplea un número de términos lo bastante grande. Teniendo esto último en cuenta planteamos desarrollos aproximados en términos de las funciones propias dependientes de la posición sobre el cable, con amplitudes de modo dependientes del tiempo:

$$\widetilde{v}(t,s)=\sum_{n=1}^{M}A_n(t)\cdot\varphi_n(s) \qquad (7a) \qquad\qquad \widetilde{w}(t,s)=\sum_{n=1}^{M}B_n(t)\cdot\varphi_n(s) \qquad (7b)$$

Ahora reescribimos las ecuaciones (1a) y (1b) bajo la forma

$$\tau\frac{\partial v}{\partial t}+v+\frac{\mu}{L}\cdot N(v,w)-\lambda^2\frac{\partial^2 v}{\partial s^2}+\lambda^2\cdot F(s)\cdot g(t)=R_1[v,w]=0 \qquad (8a)$$

$$\tau_w\frac{\partial w}{\partial t}-\frac{\mu}{L}(v-\gamma\cdot w)=R_2[v,w]=0 \qquad (8b)$$

Ahora aplicamos el método de Galerkin [4], sustituyendo (7a) y (7b) en (8a) y (8b) y proyectando sobre las primeras M funciones propias e igualando a cero esas proyecciones:

$$\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot R_1[\widetilde{v},\widetilde{w}]\cdot ds=0 \qquad (9a) \qquad\qquad \int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot R_2[\widetilde{v},\widetilde{w}]\cdot ds=0 \qquad (9b)$$

Se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales para las amplitudes de modo:

$$\tau\frac{dA_n}{dt}=-(1+\pi^2 n^2\frac{\lambda^2}{\ell^2})A_n+\frac{\mu}{L}b\sum_{p,q=1}^{M}\theta_{npq}A_pA_q-\frac{\mu}{L}c\sum_{p,q,r=1}^{M}\theta_{npqr}A_pA_qA_r-\frac{\mu}{L}\alpha\cdot B_n+\lambda^2F_n\,g(t)$$

(10a)

$$\tau_w\frac{\partial B_n}{\partial t}=\frac{\mu}{L}\cdot(A_n-\gamma B_n) \qquad (n=1, 2, 3,..., M) \qquad (10b)$$

En estas expresiones se define $\theta_{npq}=\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot\varphi_p(s)\cdot\varphi_q(s)\cdot ds$ , mientras que

$\theta_{npqr}=\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot\varphi_p(s)\cdot\varphi_q(s)\cdot\varphi_r(s)\cdot dx$ Estos coeficientes dependen solamente de las funciones propias del operador: son independientes de la naturaleza del sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen y la fibra blanco de la excitación. Sus expresiones analíticas pueden obtenerse mediante el uso de paquetes de software para cálculo simbólico o recurriendo a tablas de integrales.

En la referencia [10] aparecen los resultados para los índices de modo comprendidos entre $n=1$ y $n=9$.

Las proyecciones de los factores de forma vienen dados por las fórmulas[3]

$$F_n = \int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}} \varphi_n(s)\cdot F(s)\cdot ds \qquad \text{(n=1, 2, 3,..., M)} \qquad (11)$$

El sistema de ecuaciones que incluye una ecuación a derivadas parciales no lineales y describe la dinámica de la membrana del cable homogeneizado queda así sustituido por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para las amplitudes de modo $A_n(t)$ y $B_n(t)$ correspondientes a las expresiones aproximadas (fórmulas (7a) y (7b)) de las variables de estado. Cada ecuación de evolución de un modo presenta un término forzante proporcional a la corriente en el electrodo en el caso de la estimulación eléctrica, o a la velocidad de variación de la corriente en la bobina en el caso de la estimulación magnética.
En el factor de proporcionalidad aparece la proyección del factor de forma dada por la ecuación (11). Si esta proyección es nula o al menos despreciable, el modo solo puede activarse a través de su acoplamiento con los otros modos, algunos de los cuales se verán forzados por unas proyecciones $F_n$ no nulas.
Aplicando el lema de Riemann-Lebesgue [3] a la ecuación (11) se deduce que cuando el índice de modo $n$ tiende a infinito, $F_n$ tiende a cero.
La Fig. 4 muestra un intervalo de influencia.

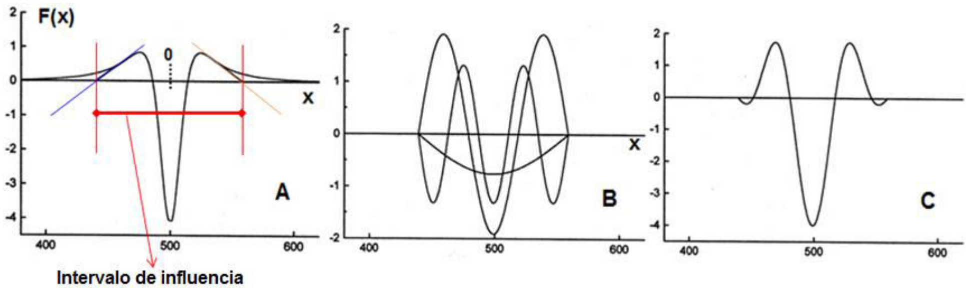



Fig. 4 El factor de forma para la estimulación mediante un electrodo puntual, el intervalo de influencia correspondiente y la aproximación en serie de Fourier utilizando los cinco primeros modos. Las componentes correspondientes a los modos de índice par se anulan.

[3] Cuando la estimulación se debe a un electrodo puntual y la fibra no se encuentra curvada, las proyecciones del factor de forma resultan proporcionales a $1/\ell^3$.

El sector izquierdo de la fig. 4 muestra una gráfica el factor de forma para un electrodo estimulador puntual, dado por la ecuación (6) (con $\sigma = 1$), y la construcción del intervalo de influencia para este factor de forma. El método de construcción de los intervalos de influencia para electrodos de formas y tamaños cualesquiera y para arreglos de electrodos puede hallarse en las referencias [15] y [17].
En el sector central de la figura se representan las primeras tres componentes **no nulas** del desarrollo de Fourier del factor de forma considerado:

$$F_1 \cos\left(\frac{\pi x}{\ell}\right), \; F_3 \cos\left(\frac{3\pi x}{\ell}\right) \; \text{y} \; F_5 \cos\left(\frac{5\pi x}{\ell}\right)$$

En el sector derecho de la figura se puede ver la reconstrucción del factor de forma como suma de esas tres componentes, de índice impar (pero que en cuanto funciones de $x$, son funciones pares):

$$F_1 \cos\left(\frac{\pi x}{\ell}\right) + F_3 \cos\left(\frac{3\pi x}{\ell}\right) + F_5 \cos\left(\frac{5\pi x}{\ell}\right)$$

**(3)Análisis modal no lineal de la ecuación del cable homogeneizada: dinámica del umbral para una membrana con la variable de recuperación fija.**

Supongamos ahora que la variable de recuperación permanece fija en su valor de reposo. En ese caso las ecuaciones (10) se reducen al sistema:

$$\tau \frac{\mathrm{dA_n}}{\mathrm{dt}} = -(1+\pi^2 \mathrm{n}^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}) \mathrm{A_n} + \frac{\mu}{\mathrm{L}} \mathrm{b} \sum_{\mathrm{p,q}=1}^{M} \theta_{\mathrm{npq}} \mathrm{A_p A_q} - \frac{\mu}{\mathrm{L}} \mathrm{c} \sum_{\mathrm{p,q,r}=1}^{M} \theta_{\mathrm{npqr}} \mathrm{A_p}\, \mathrm{A_q}\, \mathrm{A_r} + \lambda^2 \mathrm{F_n}\, \mathrm{g(t)} \quad (12)$$

**(3.1) Simulación digital de la estimulación catódica de cierre.**
La Fig. 5 muestra los resultados de una simulación digital[4] efectuada a partir de las ecuaciones (12) para $M = 5$, con el factor de forma simétrico del electrodo puntual, empleando la descomposición que muestra la Fig. 4. En este caso el campo eléctrico externo activa solo tres amplitudes de modo ($A_1$, $A_3$ y $A_5$). La dinámica de la fibra se describe entonces en un espacio de estados de tres dimensiones. Para hacer la simulación digital se

[4] Las corridas de simulación digital fueron realizadas por el ingeniero Héctor Korenko, en Matlab y utilizando los valores de los parámetros indicados por el autor.

tomó: $\frac{\mu}{L}b=1$ $\frac{\mu}{L}c=\frac{1}{8}$ $\tau=3\,\text{ms}$ $\lambda=1\,\text{mm}$ y una distancia electrodo fibra de $z=20\,\text{mm}$ .

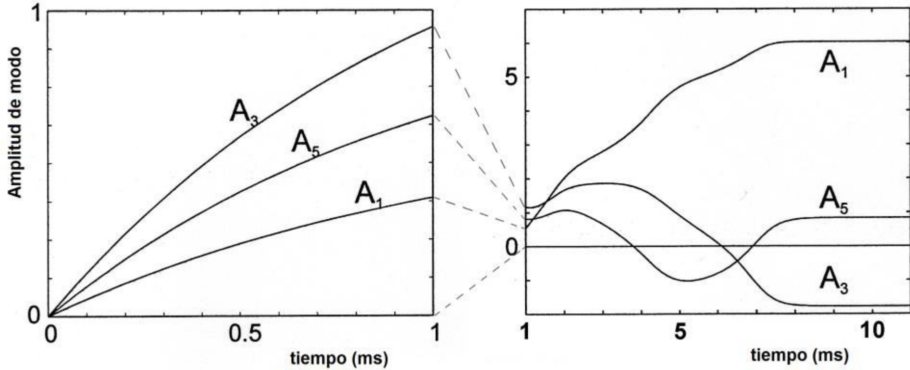



Fig. 5: Dinámica forzada por un pulso catódico y dinámica libre con tres amplitudes de modo.

Para $z=20\,\text{mm}$ se obtiene: $F_1=-9{,}5\times10^{-7}$ $F_3=-2{,}4\times10^{-6}$ y $F_5=-1{,}6\times10^{-6}$
Como $g(t)$ se eligió un pulso rectangular de amplitud negativa, que en este modelo corresponde a un **pulso catódico**. La duración del pulso se fijó en 1 ms, de modo que resultara corto respecto de la constante de tiempo de la membrana de la fibra homogeneizada.
La figura de la izquierda muestra la activación de las amplitudes de los tres modos de índice impar a partir de sus valores de reposo, mientras dura el pulso estimulador.
La figura de la derecha muestra la evolución de esas mismas amplitudes de modo una vez que el pulso estimulador ha finalizado.
Se ve que el modo fundamental, de amplitud $A_1$, es dominante respecto de los otros dos modos, pese a que al final del pulso estimulador su amplitud es inferior a las amplitudes de los otros dos modos.
En el caso que se muestra en la Fig. 5, la amplitud del pulso es lo bastante grande como para que, una vez finalizado el pulso estimulador, $A_1$ tienda asintóticamente a un valor no nulo. Durante su evolución, $A_1$ arrastra a las otras amplitudes, que se mantienen en cuasi-equilibrio con la amplitud de modo dominante.

Los valores asintóticos de las amplitudes de modo corresponden a un estado excitado de la fibra, espacialmente no uniforme y estable (debido a que la variable de recuperación se mantiene en su valor de reposo).
El pulso estimulador resulta supra-umbral. Si se disminuye lo suficiente la amplitud del pulso, una vez finalizado éste las tres amplitudes de modo regresan a sus valores de reposo: el pulso estimulador resulta sub-umbral.
Si se alarga la duración del pulso estimulador por encima de 2 ms, al final del pulso $A_1$ resulta mayor que $A_3$ y esta última amplitud resulta mayor que $A_5$. Pero luego de finalizado el pulso el primer modo domina y arrastra a los demás, igual que ocurre para pulsos cortos, ya sea hacia el reposo o hacia el estado excitado.

**(3.2) Dinámica del umbral para el modo dominante desacoplado.**
Estos y otros resultados análogos de simulación digital sugieren que el primer modo resulta ser dominante cuando la estimulación se produce mediante pulsos catódicos.
Admitiendo que esto es así, en una primera aproximación se lo puede desacoplar de las otras amplitudes de modo.
Con esta simplificación obtenemos una dinámica en un espacio de estados unidimensional que en principio podría aplicarse tanto a la estimulación eléctrica como magnética, si el intervalo de influencia y la proyección del factor de forma se interpretan adecuadamente:

$$\tau \frac{dA_1}{dt} = -(1+\pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}) A_1 + \frac{\mu}{L} b \cdot \theta_{111} A_1^2 - \frac{\mu}{L} c \cdot \theta_{1111} A_1^3 + \lambda^2 F_1 g(t) \qquad (13)$$

Los parámetros $\theta$ valen: $\theta_{111} = 1{,}2$ y $\theta_{1111} = 1{,}5$

Una vez finalizado el pulso estimulador, $A_1$ queda abandonada a sí misma, con una dinámica determinada por la ecuación:

$$\tau \frac{dA_1}{dt} = -(1+\pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}) A_1 + \frac{\mu}{L} b \cdot \theta_{111} A_1^2 - \frac{\mu}{L} c \cdot \theta_{1111} A_1^3 \qquad (14)$$

Los puntos de equilibrio posibles son las raíces reales de

$$-(1+\pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}) A_1 + \frac{\mu}{L} b \cdot \theta_{111} A_1^2 - \frac{\mu}{L} c \cdot \theta_{1111} A_1^3 = 0$$

Una raíz real, para todos los valores de los parámetros, es $A_1 = 0$, que corresponde al estado de reposo de la membrana de la fibra.
Las otras dos raíces, posiblemente complejas, son:

$$A_{1,u}=\frac{b\cdot\theta_{111}}{2c\theta_{11111}}-\sqrt{\Delta} \qquad (15\text{ a}) \qquad\qquad A_{1,e}=\frac{b\cdot\theta_{111}}{2c\theta_{11111}}+\sqrt{\Delta} \qquad (15\text{ b})$$

El discriminante $\Delta$ viene a su vez dado por la fórmula:

$$\Delta=\left(\frac{b\cdot\theta_{111}}{2c\theta_{11111}}\right)^2-\frac{1}{\left(\frac{\mu c}{L}\cdot\theta_{1111}\right)}\cdot\left(1+\pi^2\frac{\lambda^2}{\ell^2}\right) \qquad (17)$$

Cuando $\Delta$ es positivo, además del estado de reposo, hay otros dos estados de equilibrio dados por las fórmulas (15 a), (15 b) y (16).

En este caso $A_{1,u}$ es un estado de equilibrio instable: si la amplitud inicial se encuentra entre $A_1=0$ y $A_{1,u}$ la amplitud del modo dominante retorna siempre al estado de reposo. A este intervalo lo denominaremos **conjunto de decaimiento**.

Si la amplitud inicial se encuentra comprendida entre $A_{1,u}$ y $A_{1,e}$ la amplitud del modo dominante tiende siempre hacia el estado excitado $A_{1,e}$. A este intervalo lo denominaremos **conjunto amplificador**.

Por tanto, $A_{1,u}$ es una **amplitud umbral** que debe ser superada para que la excitación de la fibra pueda producirse**.**

La Fig. 6 muestra un diagrama de bifurcación global para los puntos de equilibrio de la amplitud del modo dominante.

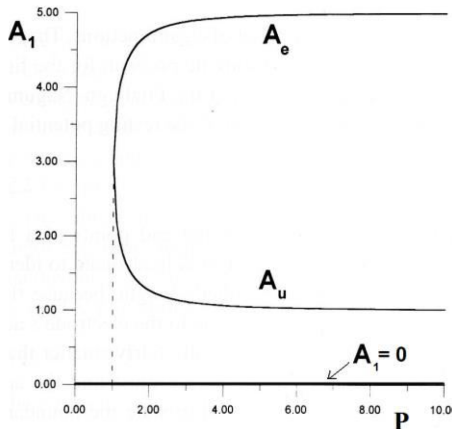



Fig. 6: Diagrama de bifurcaciones en función de un parámetro P ($\frac{\ell}{\lambda}$ o $\frac{\mu}{L}$)

Cuando el parámetro de bifurcación P (es decir $\frac{\ell}{\lambda}$ o $\frac{\mu}{L}$) es inferior a un valor crítico $P_{cr}$, existe un único punto de equilibrio, el estado de reposo: la fibra no es excitable. Pero si el parámetro de bifurcación es superior a su valor crítico, aparecen un umbral de excitación y un estado excitado.
Para el valor crítico del parámetro de bifurcación se verifica $\Delta = 0$.
De la ecuación (16) se desprende que los valores críticos de $\frac{\ell}{\lambda}$ y de $\frac{\mu}{L}$ se relacionan entre sí a través de $\left(\frac{b^2 \cdot \theta_{111}{}^2}{4c\theta_{11111}}\right) \cdot \left(\frac{\mu}{L}\right) = \left(1 + \pi^2 \Big/ \left(\frac{\ell}{\lambda}\right)^2\right)$ (18)

**(4)Deducción de una fórmula analítica para la curva intensidad duración en la excitación catódica de cierre con un modo dominante.**

Linealizando la ecuación (13) en el conjunto de decaimiento se obtiene:

$$\tau \frac{dA_1}{dt} = -\left(1 + \frac{\pi^2 \lambda^2}{l^2}\right) A_1 + \lambda^2 F_1 g(t) \qquad (19)$$

Ahora, consideramos un pulso g(t) que comienza en $t = 0$ con la membrana en reposo: $A_1 = 0$
Supongamos que al finalizar el pulso, de duración d, se verifica

$$A_1(d) = A_{1,u} \qquad (20)$$

Entonces ese pulso es un pulso umbral.
Integrando la ecuación (19) en estas condiciones se obtiene, al finalizar el pulso:

$$A_1(d) = \left(\frac{\lambda^2 F_1}{\tau}\right) \int_0^d \exp\left[-\frac{(t - t')}{t_s}\right] \cdot g(t') \cdot dt' \qquad (21)$$

De (20) y (21) resulta que el pulso será un pulso umbral siempre y cuando

$$\left(\frac{\lambda^2 F_1}{\tau}\right) \int_0^d \exp\left[-\frac{(t - t')}{t_s}\right] \cdot g(t') \cdot dt' = A_{1,u} \qquad (22)$$

En esta fórmula $t_s$ es la constante de tiempo del sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen y la fibra excitable, y viene dada por

$$t_s = \frac{\tau}{1 + \frac{\pi^2 \lambda^2}{l^2}} \qquad (23)$$

Restrinjamos la estimulación considerada a la estimulación eléctrica mediante un cátodo activo. Si el pulso es un pulso rectangular de corriente catódica de amplitud $I$, de la condición (22) se deduce que el pulso catódico será umbral si verifica la siguiente relación entre su amplitud y su duración:

$$I = \frac{R}{1 - \exp\left[-\frac{d}{t_s}\right]} \qquad (24)$$

En esta fórmula $R$ es la corriente reobásica o **reobase**, por debajo de la cual la fibra no puede ser excitada, no importa cuán larga sea la duración del pulso estimulador:

$$R = \left(1 + \frac{\pi^2 \lambda^2}{l^2}\right) \cdot \frac{A_{1,u}}{\lambda^2 \cdot F_1} \qquad (25)$$

La **cronaxia** $t_{ch}$ es la duración del pulso para la cual la amplitud umbral es el doble de la reobase. De acuerdo con la fórmula (24) es proporcional a la constante de tiempo del sistema:

$$t_{ch} \approx 0.63 \cdot t_s \qquad (26)$$

**(5)Simulación digital de la excitación anódica de cierre.**

Las ecuaciones de evolución de los modos de índices 3 y 5, desacoplados de los demás modos pero forzados por el dispositivo estimulador, vienen dadas por:

$$\tau \frac{dA_3}{dt} = -\left(1 + 9 \cdot \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}\right) A_3 + \frac{\mu}{L} b \cdot \theta_{333} A_3^2 - \frac{\mu}{L} c \cdot \theta_{3333} A_3^3 + \lambda^2 F_3 \, g(t) \qquad (27)$$

$$\tau \frac{dA_5}{dt} = -\left(1 + 25 \cdot \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}\right) A_5 + \frac{\mu}{L} b \cdot \theta_{555} A_5^2 - \frac{\mu}{L} c \cdot \theta_{5555} A_5^3 + \lambda^2 F_5 \, g(t) \qquad (28)$$

En estas ecuaciones $F_3$ y $F_5$ son, como siempre, negativos, $\theta_{3333} = \theta_{5555} = 1{,}5$ pero hay un cambio de signo: ahora $\theta_{333} = -0{,}4$ mientras

que $\theta_{555} = +0{,}2$ es positivo al igual que el valor ya visto para el modo uno: $\theta_{111} = +1{,}2$

Debido al signo negativo de $\theta_{333}$, el modo tres desacoplado presenta un umbral $A_{3,u}$ que (cuando existe) es negativo. El signo del umbral $A_{5,u}$ para el modo 5 (cuando este umbral existe) es positivo al igual que el signo del umbral del primer modo.

Ahora bien, si la amplitud de un pulso estimulador es positiva, es decir, si es un pulso anódico, y la membrana parte del estado de reposo, cabe esperar que las amplitudes de modo evolucionen alejándose del umbral $A_{1,u}$ del modo uno desacoplado, aproximándose al umbral $A_{3,u}$ del modo 3.

Los resultados de la simulación digital con los tres modos acoplados confirman esa presunción y muestran en el plano de las amplitudes de modo $A_1$ - $A_3$ una curva umbral que puede ser traspasada tanto por órbitas asociadas a pulsos catódicos como anódicos. Ver Fig. 7

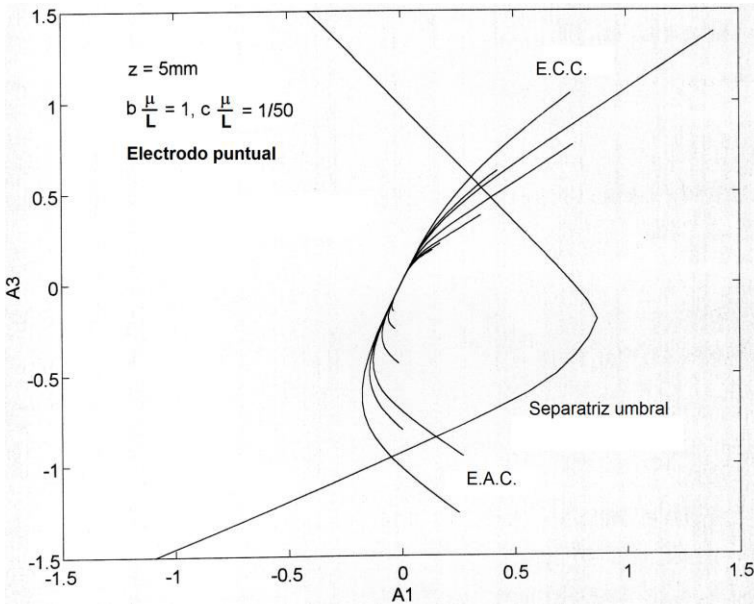



Fig. 7. Separatriz umbral y órbitas asociadas a pulsos catódicos y anódicos.

Se pueden observar dos haces curvos de órbitas que parten del origen, cal-

culados para pulsos de diferente duración e intensidad.
El haz que asciende hacia la derecha a partir del origen corresponde a la estimulación catódica. Si una de esas curvas atraviesa la curva umbral, se produce una **excitación catódica de cierre (E.C.C.)**. Si no la atraviesa, el estado vuelve al origen y la excitación habrá fracasado.
Las curvas del haz que desciende hacia la derecha a partir de origen corresponden a la estimulación anódica. Si traspasan la curva umbral se produce una **excitación anódica de cierre (E.A.C.)**. Si no la traspasa, el estado vuelve a su condición de reposo.
La curva umbral de la Fig. 7 es la traza en el plano $A_1$ - $A_3$ de una superficie umbral en el espacio $A_1$ - $A_3$ - $A_5$.

**(6)Discusión y conclusiones**

(a)El cociente entre la longitud del nodo de Ranvier de la fibra mielinizada y la longitud entre nodos verifica $0 \leq \frac{\mu}{L} \leq 1$. Cuando $\frac{\mu}{L} = 1$ se tiene el caso extremo de una fibra completamente desprovista de envoltura de mielina. De modo que poniendo $\frac{\mu}{L} = 1$ en las fórmulas deducidas en este trabajo se obtienen las fórmulas correspondientes a las fibras amielínicas. Esto es una consecuencia de haber trabajado a partir de una ecuación de cable homogeneizada. En el otro extremo, cuando $\frac{\mu}{L} = 0$, los nodos han desaparecido y la fibra, completamente recubierta de mielina, ya no resulta excitable.
De la fórmula (15 a) y de la Fig.6 se desprende que si $\frac{\mu}{L}$ disminuye, el umbral para el modo uno desacoplado aumenta hasta un punto en el que coincide con el estado excitado y si $\frac{\mu}{L}$ continúa disminuyendo, la fibra se vuelve no excitable. A partir de la relación (18) se puede hallar una expresión para ese valor crítico: $\left(\frac{\mu}{L}\right)_{cr} = \frac{4c\,\theta_{11111}}{b^2 \cdot \theta_{111}{}^2}\left(1 + \pi^2 \Big/ \left(\frac{\ell}{\lambda}\right)^2\right)$

(b)La ecuación (19), obtenida por linealización, en el conjunto de decaimiento, de la ecuación de la dinámica del umbral para el modo uno desacoplado, no es otra cosa que una versión del modelo de un factor, debido a Blair [7] [15] [17], para la estimulación catódica de cierre.
Pero el resultado es muy diferente de ese modelo clásico.
Por un lado, el modelo de Blair aparece extendido a la estimulación magnética. Por otro lado, en lugar de conceptos no bien definidos y variables fenomenológicas introducidas ad-hoc ("variable de excitación", "umbral" y "factor de tiempo para la excitación") que aparecen en el modelo de Blair original, en nuestro caso la variable de estado y los parámetros que aparecen poseen un significado electrofisiológico bien definido y se pueden relacionar mediante fórmulas analíticas con las propiedades del sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen formado por los tejidos y la fibra cuya actividad eléctrica se busca excitar o bloquear.

(c)Siempre que el electrodo o la bobina no se encuentren muy cerca de la fibra mielínica, cabe esperar que las fórmulas para la reobase (25) y la constante de tiempo (23) resulten aplicables para estudiar el efecto de la variación de los parámetros del sistema dispositivo estimulador-conductor de volumen-fibra blanco de la estimulación. La constante de tiempo depende de $\frac{\mu}{L}$ a través de $\tau$ y de $\lambda$. Cuando $\frac{\mu}{L}$ aumenta de 0 a 1, la constante de tiempo varía desde la correspondiente a una envoltura completa de mielina hasta la de una fibra completamente desprovista de mielina.
Los incrementos en la constante de tiempo con la longitud del intervalo de influencia, que predice la fórmula (23) y de la reobase que predice la (25), han podido ser confirmados en experimentos in-vivo, in-vitro e in-silico para el caso de estimulación eléctrica con electrodos puntuales en condiciones en las que la longitud del intervalo de influencia es proporcional a la distancia entre el electrodo y la fibra [12] [13] [18].
Para estimulación magnética con equipos de tercera generación, al parecer todavía no hay datos adecuados.

(d)La deducción de fórmulas para la curva intensidad-duración correspondientes a la excitación catódica se basó en la dinámica del umbral para el

modo fundamental, considerado como modo dominante y desacoplado de los demás modos.
Cabe preguntarse por el error que se comete al estimar el umbral del modo dominante desacoplado en la estimulación catódica. La Fig. 8 muestra los resultados en forma de gráfica, para el caso de una estimulación eléctrica catódica empleando un electrodo puntual y pulsos rectangulares de corriente de amplitud $I_0$ .

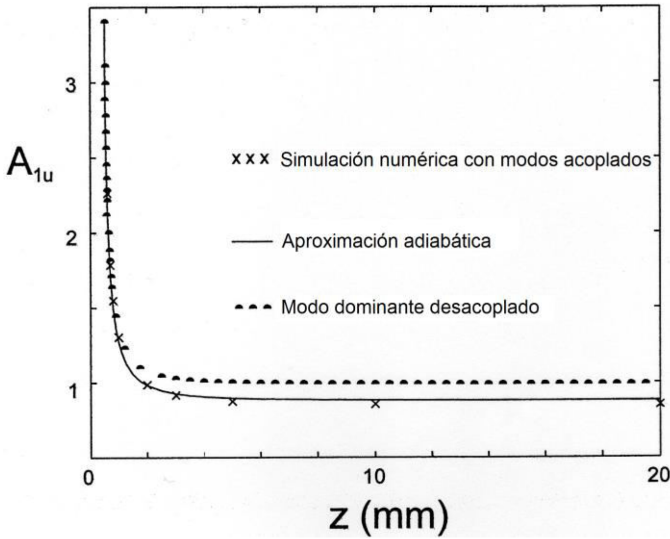



Fig. 8. Comparación del umbral para el modo dominante desacoplado con los umbrales para dicho modo calculados a partir de una aproximación adiabática y a partir de la dinámica de modos acoplados.

En abscisas aparece la distancia entre el electrodo y la fibra y en ordenadas se encuentra la amplitud umbral.
Las cruces corresponden a los valores del umbral obtenidos a partir de la dinámica con modos acoplados.
La curva continua, que coincide prácticamente con el resultado de la dinámica de modos acoplados, se calculó suponiendo que los modos de orden superior al primero evolucionan en cuasi-equilibrio con este modo dominante (**aproximación adiabática o por modos esclavizados**).
La curva que corresponde al modo dominante desacoplado coincide con las otras dos cuando el electrodo se encuentra a distancias cortas respecto

de la fibra, pero se dispone por encima a distancias mayores (sobre-estima el umbral).
Para que los modos de orden superior (3, 5,…) puedan describirse mediante una aproximación adiabática la duración del pulso estimulador debe ser por lo menos el triple de la mayor constante de tiempo de las que caracterizan a los modos esclavizados. En este caso dicha constante es la del modo 3.
Las amplitudes correspondientes a los modos esclavizados se pueden estimar mediante las ecuaciones:

$$A_n(t) \approx \frac{\frac{\mu}{\mathrm{L}}\,\mathrm{b}\cdot\theta_{1\,1\,\mathrm{n}}\cdot A_1^2(t) + \lambda^2 F_n I_0}{1 + n^2\pi^2 \Big/ \left(\frac{\ell}{\lambda}\right)^2}$$

Sustituidas en la ecuación para el modo dominante acoplado con los demás modos, mientras dura el pulso estimulador, se obtiene una ecuación de evolución del tipo $\frac{d}{dt}A_1(t) \approx -\phi\left(A_1, I_0, \mu\!\big/\!L, \ell\!\big/\!\lambda\right) + \lambda^2 F_1 I_0$

A partir de esta ecuación se puede analizar el **bloqueo anódico por el cátodo**. En ciertas condiciones, cuando la amplitud de la corriente catódica continúa aumentando una vez alcanzado el umbral, se llega a una amplitud de bloqueo por encima de la cual la fibra ya no resulta excitable. El análisis puede llevarse a cabo aplicando el mismo método empleado para el caso de las fibras no revestidas de mielina [15], [16].

(e)En esta primera parte no se tuvo en cuenta el efecto de la variable de recuperación, que se hace más importante a medida que aumenta la duración del pulso estimulador y que permite explicar las otras dos modalidades de excitación, no consideradas en esta parte del trabajo: la estimulación anódica de apertura y la estimulación catódica de apertura. La aplicación del análisis modal no lineal al estudio de estos fenómenos es el propósito de la segunda parte.
Finalmente, un comentario sobre el enfoque, fundamentalmente analítico, de este trabajo.
Modelos que no atienden al detalle anatómico y fisiológico pueden ser no triviales desde el punto de vista matemático. Se puede trabajar con mode-

los bastante realistas utilizando alguno de los potentes paquetes de software disponibles. No obstante, una exploración completa de la totalidad de los comportamientos que podrían resultar de interés biomédico, exige seleccionar bien los valores de numerosos parámetros implicados en el modelo. Esto puede ser muy difícil. En algunos casos, sin información adicional, casi siempre se van a omitir combinaciones de parámetros interesantes. Las fórmulas analíticas como las deducidas en la primera y en la segunda parte de este trabajo permiten una comprensión más profunda de la interrelación entre las variables y los parámetros que aparecen en el modelo reducido. Este nivel de comprensión no puede obtenerse mediante corridas de simulación digital realizadas a pura fuerza bruta. Permite diseñar mejores y más completos estudios numéricos sobre modelos más complejos y realistas desde el punto de vista biomédico.

**Agradecimiento**: Al ingeniero Héctor Korenko por haber efectuado los cálculos numéricos para el presente trabajo.

## (7)Referencias bibliográficas

[1]E. Basham, Z. Yang, N. Tchemodanov, W. Liu, “Magnetic stimulation of neural tissue: techniques and system design”, in, *Implantable neural prostheses 1*, (D.D. Zhou y E. Greenbaum Eds.), New York: Springer Verlag, pp. 293-351, 2009.
[2]P. Basser, “A cable equation for myelinated axon derived from its microstructure”, Med. Biol. Eng.Comput. 31: S87-92, 1993.
[3]R. Courant, “*Differential and integral calculus*”, Vol. 1, Interscience, New York, 1961.
[4]M. Denn, “*Stability of reaction and transport processes*”, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J, 1975.
[5]D. Durand, “Electrical Stimulation of Excitable Systems”, in *Biomedical Engineering Fundamentals*, The Biomedical Engineering Handbook, J. Bronzino Ed., Boca Raton: CRC Press, 2006, ch 28, pp1-21.
[6]W. Eckhaus, “*Studies in nonlinear stability theory*”, Springer, Berlin, 1965.
[7]R. Fitzhugh, "Mathematical models of excitation and propagation in nerve” in *Biological engineering*, H. P. Schwan (Ed.), New York: McGraw-Hill, pp. 1-85, 1969.

[8]S. Joucla y B. Yvert, "Modelling extracelular electrical neural stimulation: From basic understanding to MEA-based applications", J. Physiol. (Paris), 106: pp.146–158, 2011.
[9]Ch. Kayser, "*Physiologie*", Flammarion, Paris, vol. 2, 1969.
[10]H. Korenko, "*Nonlinear modal analysis of non-uniform excitation of nerve fibers*", Dissertation, Institute of Physics, Universidad de la República, Montevideo, 150 pp, 1997.
[11]A. Peterchev, R. Jalinous, S. Lisanby, "Transcranial magnetic stimulator inducing near-rectangular pulses with controlable pulse width (cTMS)", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 55, N°1, pp 257-266, January 2008.
[12]J. Ranck, "Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous tissue" Brain Res., vol. 98, pp. 417-440, 1975.
[13]F. Rattay, L. Paredes y R. Leao, "Strength-duration relationships for intra-versus extracellular stimulation with microelectrodes", Neuroscience, 214: 1-13, 2012.
[14]J. P. Reilly, *Applied Bioeletricity: from electrical stimulation to electropathology*. New York: Springer-Verlag, 1998.
[15]R. Suárez-Antola "*Thresholds: Contributions to the study of excitation and action potential propagation in biological tissues stimulated by external electrodes*". D. Sc. Thesis, PEDECIBA, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, 500 pp, 1994.
[16]R. Suárez-Antola, A. Siccardi-Schiffino, "A modal approach to threshold dynamics for excitable tissues stimulated by external electrodes I. One state variable model for a fiber", Physica D, vol. 89, pp 427 - 438, 1996.
[17]R. Suárez Antola, "Outline of an analytical approach to threshold dynamics for excitable tissues stimulated by external electrodes", Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine, Barcelona, España, 1999 (disponible on-line).
[18]R. Suarez-Antola, "The time constants for the electric stimulation of nerves and muscle fibres by point electrodes" in *Proc. of the 2nd IEEE-EMBS Conference on Neural Engineering*, Arlington, Virginia, pp. 652-655, 2005.
[19]D. Suárez Bagnasco, R. Armentano y R. Suárez Ántola, "The Excitation Functional for Magnetic Stimulation of Fibers", Conference Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society-2010, pp. 4829-4833, IEEE Press, 2010, ISSN 1557-17OX.
[20]R. Testerman, M. Rise and P. Stypulkowski, "Electrical stimulation as therapy for neurological disorders: the basics of implantable neurological stimulators", IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, pp 74-78, September/October 2006.

Rev. SCP Volumen 18 Nº 1 pp. 17-46 ISSN 0379-9123

# Análisis modal de la estimulación eléctrica y magnética de fibras nerviosas a partir de la ecuación del cable homogeneizada. Parte II: Dos variables de estado.

Roberto Suárez Ántola
Profesor de Ingeniería y Matemática Aplicada
Universidad Católica del Uruguay
8 de Octubre 2801- CP11600, Montevideo, Uruguay
rsuarez@ucu.edu.uy

**Resumen**: Al igual que en la primera parte, en esta segunda parte se emplea una ecuación de cable no lineal homogeneizada para describir la interacción entre un campo eléctrico externo y una fibra nerviosa mielínica. Aplicando nuevamente el concepto de intervalo de influencia del campo sobre el axón, y un modelo simplificado de membrana excitable con dos variables de estado, se aproxima la ecuación a derivadas parciales no lineal del modelo original por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en amplitudes de modo. Se discuten algunos resultados de simulación digital en el espacio de amplitudes de modo y se identifican una amplitud dominante que permite simplificar el orden del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se estudia la dinámica del umbral en el sistema de orden reducido, empleando los conceptos de conjunto de decaimiento, conjunto amplificador y barrera umbral. Se fundamentan las teorías clásicas de dos factores para la excitación. Se obtienen fórmulas analíticas para las curvas intensidad-duración correspondientes a la estimulación catódica de cierre y la estimulación anódica de apertura en el caso eléctrico, y para las situaciones análogas en el caso magnético. Se discuten las limitaciones del modelo y se sugieren mejoras.
**Palabras clave**: Ecuación del cable homogeneizada, curvas intensidad-duración, umbrales, cronaxia, reobase, parámetro sigma, estimulación eléctrica funcional, estimulación magnética, fibra nerviosa mielínica, análisis modal no lineal, estimulación catódica de cierre y apertura, estimulación anódica de apertura y cierre.

**Abstract:** A nonlinear and homogenized cable equation is employed here, as it was in the first part of this work, to describe the interaction between an external electric field and a myelin nervous fiber. Applying again the concept of interval of influence of the field over the axon, and a simplified model of excitable membrane with two state variables, the nonlinear partial differential equation of the original model is approximated by a system of nonlinear differential equations in mode amplitudes. Some digital simulation results in the space of mode amplitudes are discussed, and dominant mode amplitude is identified and used to simplify the system of ordinary differential equations. Threshold dynamics is studied in the reduced order system applying the concepts of decaying set, amplifying ser and threshold barrier. A foundation is given to the classical two factor theories of excitation. A mathematical model of strength-duration curves for electric and magnetic stimulation is constructed. Analytical formulae for strength-duration curves are obtained for

cathodic make and anodic brake excitations, in the electric case, and for the analogous cases in magnetic stimulation. Some limitations and improvements of the model are discussed.
**Key words:** Homogenized cable equation, strength-duration curves, thresholds, chronaxie, rheobase, sigma parameter, functional electric stimulation, magnetic stimulation, myelin nervous fiber, non-linear modal analysis, cathodic make and brake excitation, anodic make and brake excitation.

## (1)Introducción

En la primera parte de este trabajo [21] revisamos algunos aspectos de la estimulación eléctrica y magnética de células excitables con fines terapéuticos e insistimos en que el mecanismo de excitación o de bloqueo involucra una interacción local entre un campo eléctrico externo (ya sea producido por un sistema de electrodos externos, ya sea inducido en el conductor de volumen de los tejidos por un campo magnético variable en el tiempo) y la célula excitable cuya actividad se desea estimular o bloquear.
En el caso de la estimulación eléctrica el campo se produce mediante un arreglo de electrodos, ubicados más o menos próximos al tejido cuya actividad se pretende estimular o bloquear. A través de los electrodos se inyecta una corriente eléctrica en el conductor de volumen formado por los tejidos biológicos, con una duración y una amplitud que se seleccionan buscando que la estimulación resulte exitosa y específica.
En el caso de la estimulación magnética, la variación temporal del campo magnético genera un campo eléctrico inducido, y es este último el responsable de la estimulación o el bloqueo en la célula blanco. El flujo magnético variable se logra inyectando una corriente eléctrica variable en una bobina o conjunto de bobinas. La variación del flujo magnético en el conductor de volumen genera una distribución espacial de corrientes y campos eléctricos inducidos.
Como vimos en la primera parte del presente trabajo, el resultado del proceso de estimulación eléctrica o magnética en el sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen de los tejidos y el elemento o elementos que se desea estimular, puede describirse a nivel de caja negra como una correspondencia entre cada historia de corriente eléctrica aplicada (inyectada en el conductor de volumen de los tejidos mediante electrodos o inyectada en las bobinas para producir el flujo magnético variable) y una variable binaria $\Lambda$ que toma el valor 0 si la estimulación fracasa y 1 si tiene éxito.
La variable binaria $\Lambda$ refleja el carácter de fenómeno de umbral que presenta la estimulación eléctrica y magnética. Es posible determinar la correspondencia

entre historias de corriente y el valor que adopta Λ a partir de medidas eléctricas de la respuesta del o los elementos que se desea estimular, u observando manifestaciones externas como contracciones musculares o inhibición de funciones.
La determinación de la curva intensidad-duración es una herramienta que se utiliza en la práctica para llevar a cabo la identificación del umbral que en definimos mediante la variable Λ [15], [20].
La medición de los umbrales de estimulación eléctrica o magnética debe hacerse en cada caso, porque la curva intensidad-duración depende de la posición y tamaño de los electrodos o las bobinas, de las propiedades del conductor de volumen formado por los tejidos biológicos y de la naturaleza y posición de la o las células blanco de la estimulación [1], [8], [9], [10], [12], [15], [16], [17], [18], [20].
En la primera parte de este trabajo construimos un modelo matemático aplicable a la descripción de los fenómenos de umbral en la estimulación eléctrica y magnética de fibras. El modelo se basa en la hipótesis del intervalo de influencia del campo externo sobre la fibra, en una ecuación de cable no lineal homogeneizada junto con ecuaciones simplificadas para la unidad de membrana en los nodos de Ranvier, y en el método de análisis modal no lineal.
El concepto de intervalo de influencia permite suponer, **solamente hasta que se alcanza el umbral**, que las variables de estado de la unidad de membrana permanecen en sus valores de reposo en los puntos extremos de dicho intervalo.
La representación del axón mediante una ecuación del cable homogeneizada fue propuesta y fundamentada por Basser con el propósito de describir el comportamiento de la fibra mielínica por debajo del umbral [2]. Como dijimos en la primera parte, en este trabajo extendemos su ámbito de aplicación para describir perturbaciones de las variables de estado de la membrana hasta alcanzar un estado umbral. La membrana a la que se hace referencia es una membrana equivalente, cuyas variables de estado aparecen como variables dependientes del tiempo y de la posición en la ecuación homogeneizada. Estas variables de estado emergentes pueden interpretarse como una especie de promedio de las correspondientes variables en los nodos de Ranvier y en los manguitos de mielina.
El método de análisis modal no lineal permite reemplazar el sistema de ecuaciones original (que incluye una ecuación a derivadas parciales no lineal), junto con las condiciones en los extremos del intervalo de influencia, por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales en términos de las amplitudes de modo correspondientes a las variables de estado de la membrana. Estas amplitudes de modo son funciones del tiempo a determinar, mientras que la dependencia del espacio (en el caso de una fibra la variable espacial es la longitud de arco tomada a lo largo del axón) viene dada por un conjunto de funciones propias de

un operador lineal, y son siempre las mismas.

El propósito principal de esta segunda parte del trabajo es continuar el análisis del modelo matemático construido en la primera parte, teniendo en cuenta ahora el efecto de la variable de recuperación sobre la dinámica del umbral.
A partir de los resultados de algunas corridas de simulación digital y de las consideraciones teóricas presentadas en [21], confirmamos que el primer modo, que había resultado ser dominante para una sola variable de estado (el voltaje a través de la membrana), también resulta dominante para el caso en el que se agrega una variable de recuperación[1].
Introducimos el conjunto de decaimiento y el conjunto amplificador en el plano de amplitudes del modo dominante para el voltaje a través de la membrana y para la variable de recuperación, y describimos una barrera umbral que separa, en forma más o menos difusa, un conjunto del otro.
Suministramos una fundamentación a los modelos clásicos de dos factores de la excitación eléctrica mediante un electrodo externo y hallamos que en ciertas condiciones cabe esperar que dichos modelos puedan extenderse a la descripción de la excitación magnética de fibras nerviosas.
Hallamos nuevas fórmulas analíticas para las curvas intensidad duración, aplicables tanto a la estimulación catódica de cierre y anódica de apertura como a las situaciones análogas en el caso de la estimulación magnética.
Comparamos algunas de las predicciones que se desprenden de las fórmulas matemáticas para los umbrales de estimulación, con los resultados de la determinación experimental de esos umbrales para diferentes tipos de fibras nerviosas y con los resultados de las corridas de simulación digital efectuadas a partir de modelos recientes, más complejos y realistas, pero que no permiten el tipo de abordaje analítico empleado en este trabajo.
Finalmente discutimos algunas limitaciones del modelo en su forma actual y su extensión para poder tener en cuenta el efecto de las variables de activación sobre la dinámica del umbral de estimulación eléctrica y magnética.

## (2) Revisión del modelo matemático de la interacción campo-axón basado en una ecuación de cable no lineal homogeneizado

---

[1] Las corridas de simulación digital, cuyos resultados se presentan y discuten en este trabajo, fueron programadas en Matlab y llevadas a cabo por los ingenieros **Héctor Korenko** y **Diego Suárez-Bagnasco**, empleando en cada caso la selección de parámetros sugerida por el autor.

Como vimos en [21], mediante un proceso de homogeneización, basado en el método asintótico de las escalas múltiples (dos escalas espaciales en este caso, una del orden de la longitud del nodo y otra del orden de la distancia entre nodos) se puede hallar una ecuación de cable emergente, como una primera aproximación, a partir de operar sobre un modelo de la micro-estructura detallada del axón. Para los fines del presente trabajo partimos del siguiente sistema:

$$\tau \frac{\partial v}{\partial t} = -v - \frac{\mu}{L} \cdot N(v,w) + \lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} - \lambda^2 \cdot \frac{\partial E_{e,par}}{\partial s} \tag{1a}$$

$$\tau_w \frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\mu}{L}(v - \gamma \cdot w) \tag{1b}$$

En las ecuaciones (1a) y (1b) el campo escalar $v(t,s)$ representa el potencial a través de la membrana excitable equivalente (es decir, emergente del proceso de homogeneizado), relativo a su valor de reposo, en el instante $t$ y en la posición de abscisa curvilínea $s$ a lo largo del axón (se introduce una abscisa curvilínea para poder trabajar con fibras curvadas). El campo escalar $w(t,s)$ representa una variable de recuperación de la membrana equivalente. En el cociente $\frac{\mu}{L}$, $L$ representa la longitud entre nodos de Ranvier y $\mu$ la longitud de un nodo.

Supusimos, y continuaremos suponiendo que el término $N(v,w)$ que representa las no linealidades que hacen posible la excitación e incluye el efecto de la variable de recuperación $w$ es del tipo:

$$N(v,w) = bv^2 - cv^3 - \alpha \cdot w \tag{2}$$

Los parámetros que aparecen en estas ecuaciones son positivos.

La constante de espacio $\lambda$ del cable homogeneizado se expresa en función de las constantes de espacio $\lambda_{mie}$ del manguito de mielina y $\lambda_{no}$ del nodo de Ranvier a través de la fórmula:

$$\frac{1}{\lambda^2} = \left(1 - \frac{\mu}{L}\right) \cdot \frac{1}{\lambda_{mie}^2} + \frac{\mu}{L} \cdot \frac{1}{\lambda_{no}^2} \tag{3}$$

La constante de tiempo $\tau$ del cable homogeneizado se expresa en función de las constantes de tiempo $\tau_{mie}$ del manguito de mielina y $\tau_{no}$ del nodo de Ranvier mediante la fórmula:

$$\tau = \left(1 - \frac{\mu}{L}\right) \cdot \frac{\lambda^2}{\lambda_{mie}^2} \cdot \tau_{mie} + \frac{\mu}{L} \cdot \frac{\lambda^2}{\lambda_{no}^2} \cdot \tau_{no} \tag{4}$$

El término que conecta el estado de la membrana equivalente con el campo eléctrico externo, involucra la derivada de la componente del campo externo tangencial al axón respecto de la abscisa curvilínea del axón. En las condiciones usuales de estimulación eléctrica y magnética se puede expresar como un producto de una

función del tiempo por una función del espacio (de la abscisa curvilínea $s$):

$$-\frac{\partial E_{e,par}(t,s)}{\partial s} = F(s)\cdot g(t) \qquad (5)$$

En la estimulación eléctrica $g(t)$ es la corriente inyectada por el electrodo activo $i_E(t)$, mientras que en la estimulación magnética es la derivada respecto del tiempo de la corriente en la bobina $\frac{d}{dt} i_M(t)$.

En ambos casos $F(s)$ representa la variación espacial de la componente del campo externo paralela al axón, por unidad de longitud tomada a lo largo de la fibra. Lo denominaremos **factor de forma**.

Por lo general, el proceso de estimulación, **desde el reposo y hasta que se alcanza el umbral** es un fenómeno espacialmente localizado: fuera de una región de influencia acotada es posible despreciar la perturbación que el campo externo produce en las variables de estado de la membrana y asumir que estas últimas permanecen fijas en sus valores de reposo. Esto sugiere introducir el intervalo de influencia, admitiendo que $F(s)$ se anula fuera de un intervalo acotado de longitud $\ell$. Si admitimos esta hipótesis como una primera aproximación, podemos suponer que los campos $v(t,s)$ y $w(t,s)$ se anulan en los extremos del intervalo de influencia. Si el origen se pone en el punto medio de dicho intervalo: $v\left(t,\pm\frac{\ell}{2}\right)\approx 0$ y $w\left(t,\pm\frac{\ell}{2}\right)\approx 0$ Como vimos en [21], el próximo paso se basa en las propiedades del operador $\hat{L}[\ldots] = -\lambda^2 \frac{\partial^2(\ldots)}{\partial s^2}$ que aparece en la ecuación (1a) actuando sobre $v(t,s)$.

Se obtienen los siguientes valores propios y funciones propias de ese operador (que forman un conjunto completo de funciones normalizadas y ortogonales): $\omega_n = \frac{n^2\pi^2}{\ell^2}$ siendo $\ell$ la longitud del intervalo de influencia y n=1, 2, 3,...; $\varphi_n(s) = \sqrt{\frac{2}{\ell}}\cos\left(\frac{n\pi s}{\ell}\right)$ cuando n es impar y $\varphi_n(s) = \sqrt{\frac{2}{\ell}} sen\left(\frac{n\pi s}{\ell}\right)$ cuando es par.

A continuación planteamos desarrollos aproximados en términos de las funciones propias dependientes de la posición sobre el cable, con amplitudes de modo dependientes del tiempo:

$$\tilde{v}(t,s)=\sum_{n=1}^{M}A_n(t)\cdot\varphi_n(s) \qquad (6\text{ a}) \qquad\qquad \tilde{w}(t,s)=\sum_{n=1}^{M}B_n(t)\cdot\varphi_n(s) \qquad (6\text{ b})$$

Sustituyendo (6 a) y (6 b) en (1a) y (1b) y proyectando sobre las primeras M funciones propias e igualando a cero esas proyecciones, se obtiene un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales para las amplitudes de modo:

$$\tau\frac{\mathrm{dA_n}}{\mathrm{dt}}=-(1+\pi^2\,\mathrm{n}^2\,\frac{\lambda^2}{\ell^2})\,\mathrm{A_n}+\frac{\mu}{\mathrm{L}}\mathrm{b}\sum_{\mathrm{p,q}=1}^{M}\theta_{\mathrm{npq}}\,\mathrm{A_pA_q}-\frac{\mu}{\mathrm{L}}\mathrm{c}\sum_{\mathrm{p,q,r}=1}^{M}\theta_{\mathrm{npqr}}\,\mathrm{A_p\,A_q\,A_r}-\frac{\mu}{\mathrm{L}}\alpha\cdot B_n+\lambda^2\,\mathrm{F_n}\,\mathrm{g(t)} \qquad (7\text{ a})$$

$$\tau_w\frac{\partial B_n}{\partial t}=\frac{\mu}{L}\cdot(A_n-\gamma\,B_n) \qquad (\mathrm{n}=1,2,3,\ldots,\mathrm{M}) \qquad (7\text{ b})$$

En estas expresiones se define $\theta_{npq}=\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot\varphi_p(s)\cdot\varphi_q(s)\cdot ds$ , mientras que $\theta_{npqr}=\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot\varphi_p(s)\cdot\varphi_q(s)\cdot\varphi_r(s)\cdot ds$ Estos coeficientes dependen solamente de las funciones propias del operador: son independientes de la naturaleza del sistema formado por el dispositivo estimulador, el conductor de volumen y la fibra blanco de la excitación. Sus expresiones analíticas pueden obtenerse mediante el uso de paquetes de software para cálculo simbólico o recurriendo a tablas de integrales.

Las proyecciones del factor para la estimulación eléctrica o magnética vienen dadas por:

$$F_n=\int_{-\frac{\ell}{2}}^{\frac{\ell}{2}}\varphi_n(s)\cdot F(s)\cdot ds \qquad (\mathrm{n}=1,2,3,\ldots,\mathrm{M}) \qquad (8)$$

En la referencias [11], [15] y [16] se pueden hallar los valores numéricos de los coeficientes $\theta_{npq}$, $\theta_{npqr}$ y también, para un caso particular, los valores de los proyecciones $F_n$. En todos los casos estas últimas proyecciones tienden a cero cuando el índice $n$ del modo aumenta.

El sistema de ecuaciones original, que incluye una ecuación a derivadas parciales no lineales y describe la dinámica de la membrana del cable homogeneizado, queda así sustituido por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para las primeras M amplitudes de modo $A_n(t)$ y $B_n(t)$ correspondientes a las expresiones aproximadas (fórmulas (6 a) y (6 b)) de las variables de estado. Cada ecuación de evolución correspondiente a una amplitud de modo presenta un término forzante

proporcional a la corriente $i_E(t)$ en el electrodo en el caso de la estimulación eléctrica, o a la velocidad de variación de la corriente en la bobina $\frac{d}{dt}i_M(t)$ en el caso de la estimulación magnética.
En el factor de proporcionalidad aparece la proyección $F_n$ del factor de forma dada por la ecuación (8). Si esta proyección es nula o al menos despreciable, el modo solo puede activarse a través de su acoplamiento con los otros modos, algunos de los cuales se verán forzados por unas proyecciones no nulas.

## (3) Análisis modal no lineal de la ecuación del cable homogeneizada: dinámica del umbral para una membrana con dos variables de estado.

### (3.1) Simulación digital de la estimulación utilizando tres amplitudes de modo para cada variable de estado de la membrana excitable.

Comencemos revisando la Fig. 1, ya presentada en la primera parte de este trabajo. Muestra los resultados de una simulación digital efectuada a partir de las ecuaciones (10 a) para $M = 5$, poniendo $\alpha = 0$ de modo de eliminar el efecto de la variable de recuperación.

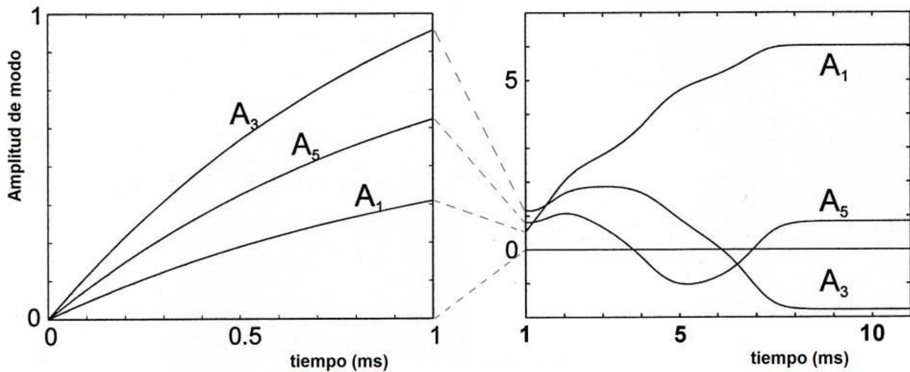



Fig. 1: Dinámica forzada por un pulso catódico (parte izquierda) y dinámica libre una vez finalizado el pulso estimulador (parte derecha) con tres amplitudes de modo [].

La simulación se llevó a cabo para el factor de forma simétrico de un electrodo puntual, que activa solo tres amplitudes de modo ($A_1$, $A_3$ y $A_5$). La dinámica de la fibra se describe entonces en un espacio de estados de tres dimensiones. Para hacer la simulación digital se tomó: $\frac{\mu}{L}b = 1$ $\frac{\mu}{L}c = \frac{1}{8}$ $\tau = 3\,\text{ms}$ $\lambda = 1\,\text{mm}$ y una distancia electrodo fibra de $z = 20\,\text{mm}$ (dato necesario para poder calcular las

proyecciones $F_1$ $F_3$ $F_5$ del correspondiente factor de forma []. Además se necesitan los valores de los parámetros $\theta_{111}=1.2$, $\theta_{1111}=1.5$ que dependen solamente de la primera función propia del operador espacial, $\varphi_1(s)=\sqrt{\frac{2}{\ell}}sen\left(\frac{\pi s}{\ell}\right)$

Como $g(t)$ se eligió un pulso rectangular de amplitud negativa, que en este caso en particular, en el que la estimulación es eléctrica, corresponde a un **pulso catódico**. La duración del pulso se fijó en 1 ms, de modo que resultara corto respecto de la constante de tiempo de la membrana de la fibra homogeneizada.

La figura de la izquierda muestra la activación de las amplitudes de los tres modos de índice impar a partir de sus valores de reposo, mientras dura el pulso estimulador.

La figura de la derecha muestra la evolución de esas mismas amplitudes de modo una vez que el pulso estimulador ha finalizado.

La Figura 2 muestra el resultado de la simulación digital con el mismo pulso aplicado a través del mismo cátodo puntual a la misma distancia de la fibra, con los mismos parámetros de la membrana homogeneizada, excepto que ahora $\frac{\mu}{L}\cdot\alpha=1$, $\frac{\mu}{L}\cdot\frac{\tau}{\tau_w}=0.1$ y $\gamma=0.1$ porque la variable de recuperación se ha incluido en el estudio.

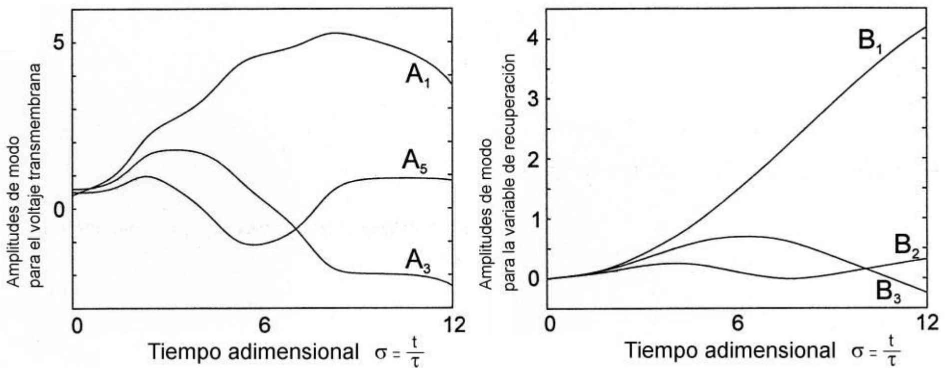



Figura 2: Dinámica libre con seis amplitudes de modo (tres para el campo de voltaje a través de la membrana, a la izquierda, y tres para el campo de la variable de recuperación, a la derecha) luego de finalizado el mismo pulso catódico utilizado para la Figura 2.

Los valores asintóticos de las tres amplitudes de modo que aparecen en la parte derecha de la Figura 1 corresponden a un estado excitado de la fibra, espacialmente no uniforme y estable, debido a que la variable de recuperación se mantiene congelada en su valor de reposo. La amplitud $A_1$ del modo fundamental es dominante respecto de las otras dos amplitudes de modo, pese a que al final del pulso estimulador su amplitud es inferior a las amplitudes de los otros dos modos. La amplitud del pulso estimulador es lo bastante grande como para que, una vez finalizado, $A_1$ tienda asintóticamente a un valor no nulo, arrastrando consigo a las otras amplitudes, que se mantienen en cuasi-equilibrio con la amplitud de modo dominante.
La representación de las seis amplitudes de modo que aparecen en la Figura 2 comienza justo cuando el pulso estimulador ha finalizado. Después de una excursión más o menos extensa (cuya etapa final no se ha representado en la figura), todas las amplitudes de modo terminan por regresar al estado de reposo, debido al efecto de la variable de recuperación. Pero tanto $A_1$ como $B_1$ son dominantes respecto de las demás amplitudes de modo correspondientes a la misma variable de estado de la unidad de membrana.
Estos y otros resultados análogos de simulación digital[2] sugieren que el primer modo resulta ser dominante, también cuando la variable de recuperación de la membrana se incluye en la dinámica. Admitiendo que esto es así, en una primera aproximación se lo puede desacoplar de las otras amplitudes de modo.

## (3.2) Simulación digital de la dinámica en el plano de estados formado por las amplitudes de modo dominantes.

Con esta simplificación, a partir de las ecuaciones (7 a) y (7 b) obtenemos una dinámica no lineal en un espacio de estados bidimensional que en principio podría aplicarse tanto a la estimulación eléctrica como magnética, si el intervalo de influencia y la proyección del factor de forma se interpretan adecuadamente:

$$\tau \frac{\mathrm{dA}_1}{\mathrm{dt}} = -(1+\pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2})\,\mathrm{A}_1 + \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot \mathrm{b}\cdot\theta_{111}\,\mathrm{A}_1^2 - \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot c\cdot\theta_{1111}\,\mathrm{A}_1^3 - \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\alpha\cdot B_1 + \lambda^2\,\mathrm{F}_1\,\mathrm{g(t)} \qquad (9\ \mathrm{a})$$

$$\tau_w \frac{dB_1}{dt} = \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\left(A_1 - \gamma\cdot B_1\right) \qquad (9\ \mathrm{b})$$

El tipo de sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, al cual pertenece nuestro sistema (9 a)-(9 b), se pueden denominar de Bonhöfer-van der Pol, en honor a

---

[2] Las corridas de simulación digital de (7 a) y (7 b) para el caso de una fibra desprovista de revestimiento de mielina, excitada a través de un electrodo puntual y teniendo en cuenta 17 modos, muestran la dominancia del modo fundamental sobre los demás modos [11].

los investigadores que en la segunda y tercera décadas del siglo pasado construyeron casos particulares y los aplicaron al estudio de problemas de excitabilidad. En [7] puede hallarse una investigación de las propiedades de otro caso de este tipo de sistema, empleado como modelo matemático simplificado para describir la dinámica de una porción de membrana excitable **uniformemente polarizada**. En el caso estudiado por Fitz-Hugh en [7], las variables de estado son el voltaje a través de la membrana (en lugar de nuestra $A_1$) y una variable de recuperación (en lugar de nuestra $B_1$), mientras que los parámetros son $\tau_m$, $\tau_w$, b, c, α y γ , o sea los parámetros de lo que se suele denominar una unidad de membrana.
Los parámetros adicionales $\theta_{111}$, $\theta_{1111}$, $\lambda_m$, $\ell$, $\mu$ y L que aparecen en nuestras ecuaciones () y (), en el modelo estudiado por Fitz-Hugh no aparecen.
Los resultados de simulación digital que se presentan a continuación representan el comportamiento de la fibra abandonada a sí misma (dinámica libre), una vez alcanzado un cierto estado inicial: supondremos entonces que g(t) se anula a partir del instante inicial. El estado inicial del sistema puede ser cualquiera de los accesibles por estimulación mediante electrodos o bobinas, o simplemente puede haber sido establecido como tal en forma arbitraria, con el fin de estudiar la dinámica en el plano de fases $(A_1, B_1)$. Para la simulación digital es conveniente eliminar una de las escalas de tiempo introduciendo un tiempo a-dimensional: $\sigma = \frac{t}{\tau}$ Como la constante de tiempo τ cabe presumir que se mantiene incambiada durante la estimulación, la utilizamos como referencia de tiempo básica. En este caso, para una dinámica libre las (9 a) y (9 b) se reducen a:

$$\frac{dA_1}{d\sigma} = -(1+\pi^2\frac{\lambda^2}{\ell^2})\cdot A_1 + \frac{\mu}{L}\cdot b\cdot\theta_{111}A_1^2 - \frac{\mu}{L}\cdot c\cdot\theta_{1111}A_1^3 - \frac{\mu}{L}\cdot\alpha\cdot B_1 \quad (10\ a)$$

$$\frac{dB_1}{d\sigma} = \left(\frac{\tau}{\tau_w}\right)\cdot\left(\frac{\mu}{L}\right)\cdot(A_1 - \gamma\cdot B_1) \quad (10\ b)$$

El parámetro a-dimensionado $\beta = \left(\frac{\tau}{\tau_w}\right)$ es siempre menor que 1 debido a que la escala en la que se activan los canales que producen la recuperación de la membrana es mayor que la escala correspondiente a la constante de tiempo de la membrana.
Cuanto menor sea este número adimensional, mayor va a ser la rigidez del sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que describen la dinámica del umbral en términos de las amplitudes dominantes.
Teniendo todo esto en cuenta quedan aún por fijar valores para siete parámetros:

Rev. SCP Volumen 18 Nº 1 pp. 17-46 ISSN 0379-9123

$$\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\beta \qquad \frac{\lambda}{\ell} \qquad \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot b \qquad \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot c \qquad \frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\alpha \qquad \gamma$$

Fijamos los siguientes valores $\frac{\lambda}{\ell}=0.00833$ $\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot b=1$ $\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot c=0.125$ $\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\alpha=1$ $\gamma=0.1$

En la de la parte izquierda de la Figura 3 se pueden ver algunas órbitas representativas para esta primera elección de los parámetros. En las corridas de simulación correspondientes se eligió $\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\beta=\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\frac{\tau}{\tau_w}=0.3$.

En la parte derecha de la Figura 3 todos los parámetros, con excepción de β son iguales a los de la parte izquierda. Pero ahora hay una diferencia significativa entre la escala de tiempo de las variables de recuperación y la escala de tiempo de la membrana debido a que se tomó $\frac{\mu}{\mathrm{L}}\cdot\beta$ igual a 0.1. Las órbitas representativas muestran que se produjo una modificación fundamental en la dinámica del umbral.

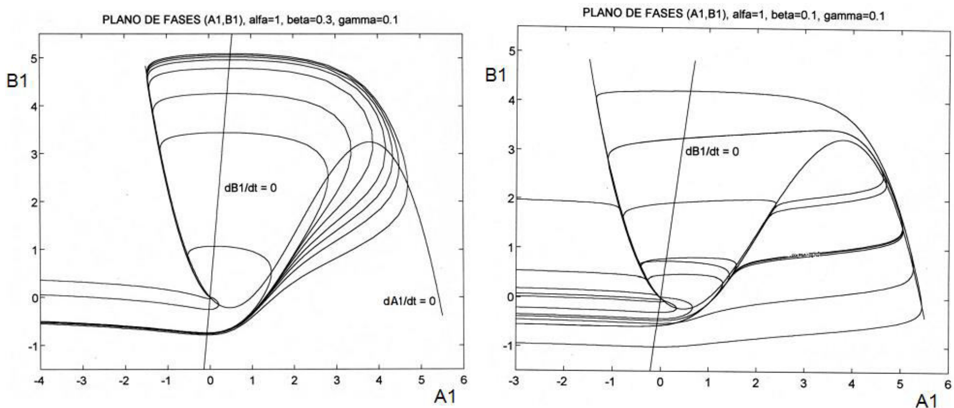


Figura 3. Órbitas en el plano de fases para el primer juego de parámetros (izquierda) y para el segundo juego (derecha).

En ambas figuras se han representado las dos isóclinas del sistema dinámico. La isóclina correspondiente a $\frac{dB_1}{dt}=0$, es la recta $B_1=\frac{1}{\gamma}A_1$, independiente del cociente $\frac{\mu}{\mathrm{L}}$ entre la longitud del nodo de Ranvier y la distancia inter-

nodal. La isóclina correspondiente a $\frac{dA_1}{dt} = 0$, es una curva sigmoidea horizontal dada por: $B_1 = -\frac{L}{\alpha \cdot \mu} \cdot (1 + \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}) \mathrm{A}_1 + \mathrm{b} \cdot \theta_{111} \cdot \mathrm{A}_1^2 - c \cdot \theta_{1111} \cdot \mathrm{A}_1^3$ (11)

En líneas generales, las órbitas que pasan por o parten de puntos próximos a la rama media de la curva sigmoide, a uno y otro lado de la misma, presentan dos comportamientos diferentes.

Los puntos a la izquierda de la rama media originan órbitas que se dirigen a la rama izquierda de la sigmoide y descienden muy próximas a ella hacia el origen. Cuando se examinan las funciones $(A_1(t), B_1(t))$ que corresponden a esas órbitas, se advierte que no presentan un comportamiento asignable a potenciales de acción (PA). Las variables retornan al estado de reposo (el origen del plano de las fases determinado por las variables $(A_1, B_1)$) sin presentar la excursión característica de los PA. Si estas trayectorias representaran el resultado de un intento de excitación de la fibra, los pulsos elegidos habrían sido sub-umbrales y la excitación no se habría producido.

Por su parte, los puntos que se encuentran a la derecha de la rama media de la sigmoide originan órbitas que se dirigen primero hacia la rama derecha de la sigmoide, ascienden cerca de ella y luego la abandonan dirigiéndose hacia la rama izquierda de la sigmoide para retornar al origen descendiendo próximas a ella. Cuando se examinan las funciones $(A_1(t), B_1(t))$ que corresponden a esas órbitas, se constata que presentan las características asignables a los PA en el marco del presente modelo. Ahora, cuando se dirigen y alcanzan la rama derecha de la curva sigmoide, para luego regresar hacia el estado de reposo como se describió previamente, las variables presentan la excursión característica de los PA. Si estas trayectorias representaran un intentos de excitación eléctrica o magnética de la fibra, los pulsos elegidos habrían resultaron supra-umbrales y la excitación (génesis de una respuesta en forma de PA potencial de acción) se habría producido.

Las corridas de simulación permiten identificar un conjunto de órbitas de transición entre las que presentan las características de un PA y las que claramente no las presentan. Este conjunto de transición es particularmente evidente en la parte izquierda de la Figura 3.

## (3.2) Dinámica del umbral para el modo dominante desacoplado: conjunto de decaimiento, conjunto amplificador, curva umbral y regiones accesibles mediante un sistema de estimulación.

Estos dos tipos de comportamiento de las órbitas en el plano de fases, cuya diferencia es mucho más nítida en el caso que muestra la parte derecha de la figura 3,

que se aproxima al fisiológico y en consecuencia presenta un mayor interés para este trabajo, sugiere introducir una **curva umbral** (pseudo-separatriz umbral) como se ve en la parte izquierda de la figura 4. Dicha curva umbral que delimita dos regiones: el **conjunto de decaimiento** y el **conjunto amplificador**.

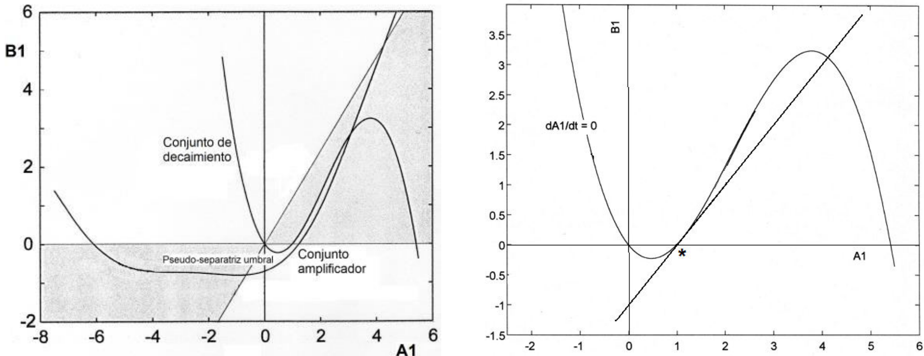



Figura 4. A la izquierda se representan las isóclinas, los conjuntos de decaimiento y amplificador, la pseudo-separatriz umbral y las regiones del plano de fases accesibles mediante la estimulación eléctrica o magnética. A la izquierda se muestra la barrera umbral.

Si un pulso $g(t)$ (de corriente $i_E(t)$ en la estimulación eléctrica y de velocidad de variación de la corriente en la bobina $\frac{d}{dt}i_M(t)$ en el caso de la estimulación magnética) lleva el estado de la fibra desde el reposo (el origen del plano de las fases) hasta un estado situado en el conjunto de decaimiento y en ese momento cesa el pulso, el estado evoluciona en el conjunto de decaimiento retornando al origen, y no se produce un PA en la fibra: la excitación fracasa. Pero si un pulso de corriente lleva al estado de la fibra desde el origen hasta cruzar la curva umbral para entrar al conjunto amplificador, y luego cesa el pulso, se desencadena un comportamiento del estado del sistema que corresponde a la aparición de un PA: la estimulación resulta exitosa.

En la parte izquierda de la Figura 4, además de la curva umbral y los conjuntos de decaimiento y amplificador, se han indicado con regiones sombreadas los conjuntos accesibles desde el origen (estado de reposo de la fibra), mediante pulsos de corriente aplicados a través de un sistema de estimulación eléctrica o magnética. El sector angular sombreado que aparece a la derecha y por encima del eje $A_1$ es el accesible mediante pulsos catódicos en el caso eléctrico o sus equivalentes en el caso magnético. El otro sector sombreado es el accesible mediante pulsos anódicos o sus equivalentes en la estimulación magnética.

Para ver esto, supongamos que la membrana de la fibra parte del reposo (es decir, del origen del plano $A_1$, $B_1$). De la (9 a) se desprende que para un pulso catódico $A_1$ abandona el origen en sentido del eje $A_1$ positivo. En el caso de un pulso

anódico $A_1$ abandona el origen en sentido del eje $A_1$ negativo. De la (9 b) se desprende que en el caso de un pulso catódico $B_1$ abandona el origen siguiendo a $A_1$, manteniéndose siempre $A_1 \geq \gamma \cdot B_1$. Entonces el estado del sistema se mantiene siempre por encima del semieje $A_1$ positivo y por debajo de la recta $B_1 = \frac{1}{\gamma} A_1$, es decir en el área sombreada que se encuentra en el primer cuadrante del plano de las fases. Empleando un razonamiento análogo, se ve que para un pulso anódico el estado del sistema queda en la zona sombreada del tercer cuadrante de la misma figura. Como consecuencia solo se pueden alcanzar, mediante sistemas de estimulación, partiendo del estado de reposo de la fibra, los puntos de la curva umbral que pertenecen a uno de los dos conjuntos accesibles. Esos puntos de la curva umbral son los **estados umbral** de la fibra que pueden ser alcanzados mediante el sistema de estimulación considerado.

Finalmente, en la parte derecha de la Figura 4 aparecen la curva sigmoide y la recta tangente a dicha curva, en el punto en el cual la rama media de la sigmoide corta el eje $A_1$. A partir de la ecuación (11) que relaciona $B_1$ con $A_1$ se pueden hallar los puntos de intersección con el eje $A_1$:

$$A_1 = 0 \qquad A_{1,u} = \frac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} - \sqrt{\Delta} \qquad A_{1,e} = \frac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} + \sqrt{\Delta}$$

En estas fórmulas $\Delta = \left( \frac{b \cdot \theta_{111}}{2c\theta_{11111}} \right)^2 - \frac{1}{\left( \frac{\mu c}{L} \cdot \theta_{1111} \right)} \cdot \left( 1 + \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2} \right)$ debe ser positivo para que existan los últimos dos puntos de intersección.

La amplitud $A_{1,u}(0)$ donde la rama media interseca el eje de abscisas corresponde a la amplitud umbral para la estimulación hallada en la primera parte de este trabajo [21]. La barrera umbral viene dada por la fórmula:

$$B_1 = \frac{dB_1(A_{1,u}(0))}{dA_1} \cdot \left( A_1 - A_{1,u}(0) \right) \qquad (12)$$

Esta recta, denominada **barrera umbral**[3], es útil para distinguir en forma aproximada las órbitas sub-umbrales (que corresponden a una excitación fracasada) de las órbitas supra-umbrales (que corresponden a una excitación exitosa): las órbitas sub-umbrales se mantienen siempre en el semiplano que se encuentra por encima de esa barrera umbral (por tanto no la intersecan), las órbitas supra-umbrales siempre intersecan la barrera umbral y pasan al semiplano situado por

[3] La denominación barrera umbral se debe a Richard Fitz-Hugh. La introdujo en su análisis de la génesis de los PA en una unidad de membrana **uniformemente polarizada [7]**.

debajo de la barrera, mientras que la órbita que podemos denominar justo-umbrales es tangente a la barrera umbral.

## (4)Deducción de fórmulas analíticas para las curvas intensidad duración en condiciones de excitación catódica de cierre y de excitación anódica de apertura.

La posibilidad de introducir las barreras umbral en los planos de las amplitudes de modo, para distinguir órbitas sub-umbrales, justo umbrales y supra-umbrales, permite generalizar el método empleado en la primera parte de este trabajo, que describía el proceso de polarización de la fibra mediante una sola variable de estado ( $A_1$ ) al caso en el que se emplean dos variables ( $A_1$ y $B_1$ ) para describir esa polarización.
Como vimos en [21], comenzamos linealizando la ecuación de evolución de la amplitud de modo $A_1$ en torno al origen. Suponemos que el sistema estimulador comienza a polarizar la fibra a partir del estado de reposo de esta última, es decir desde $A_1 = 0$. Introdujimos luego la amplitud umbral $A_{1,u}$ y supusimos que la dinámica linealizada se podía aplicar para describir la polarización de la fibra hasta que se alcanzaba esa amplitud umbral. Una vez alcanzado o apenas superado el umbral, se produce el PA y la dinámica linealizada resulta inaplicable.
Ahora, con dos variables de estado, también comenzamos aproximando linealmente la dinámica por encima de la barrera umbral:

$$\tau \frac{\mathrm{dA}_1}{\mathrm{dt}} = -(1+\pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2})\,\mathrm{A}_1 - \frac{\mu}{\mathrm{L}} \cdot \alpha \cdot B_1 + \lambda^2\,\mathrm{F}_1\,\mathrm{g(t)} \quad (13\ \mathrm{a})$$

$$\tau_w \frac{dB_1}{dt} = \frac{\mu}{\mathrm{L}} \cdot \left(A_1 - \gamma \cdot B_1\right) \quad (13\ \mathrm{b})$$

En lugar de introducir una amplitud umbral, introducimos una curva umbral en el plano de fases. Para construir esta curva, consideramos el tramo de la **única órbita** que, viniendo desde la izquierda del plano de las fases llega tangente barrera umbral. Ese tramo de órbita se puede hallar en forma aproximada resolviendo el sistema linealizado (13 a) y (13 b) poniendo $\mathrm{g(t)} \equiv 0$ de modo de trabajar con la dinámica libre de las amplitudes de modo. Con este tramo de órbita y la semirrecta de la barrera umbral que nace del punto de tangencia y se dirige hacia arriba y a la derecha, formamos una aproximación a la curva umbral.
Una vez construida una aproximación a la curva umbral como la descripta, el plano de fases queda dividido en dos regiones.
Los puntos de la región situada por encima forman el conjunto de decaimiento.
Los puntos de la región que se encuentra debajo de la curva umbral, forman el conjunto amplificador.

Rev. SCP Volumen 18 Nº 1 pp. 17-46 ISSN 0379-9123

En el croquis que aparece en la Figura 5, la línea gruesa marcada con doble flecha representa la curva umbral formada por un tramo de órbita y la mencionada semirrecta que forma parte de la barrera umbral. El conjunto de decaimiento se encuentra por encima y el conjunto amplificador se halla debajo de la curva umbral.

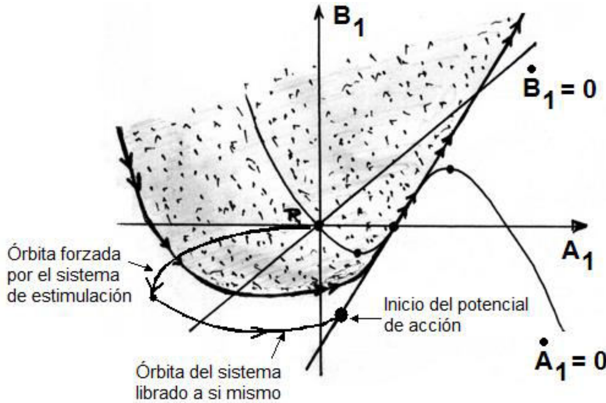



Figura 5. Aproximación a la curva umbral (curva con doble flecha), conjunto de decaimiento (área punteada y sombreada) y conjunto amplificador (área en blanco). Se ha representado un ejemplo de estimulación anódica de apertura.

En el ejemplo representado en el croquis de la Figura 5, el sistema estimulador (eléctrico o magnético) lleva el estado de la fibra, a través de la región accesible a la estimulación anódica, desde el estado de reposo hasta un punto del conjunto amplificador, que se asume muy próximo a la curva umbral. La dinámica aproximada viene regida entonces por las ecuaciones (13 a) y (13 b). A partir del momento en que cesa la estimulación, comienza una órbita regida por la dinámica libre. El PA se inicia cuando la órbita alcanza la barrera umbral.
La estimulación catódica produce órbitas que parten del origen, atravesando la región accesible a ese tipo de estimulación, y se dirige hacia la parte recta de la curva umbral, situada por encima del eje de abscisas.
Cuanto más intenso es el pulso estimulador, más próxima al eje de abscisas se ubica la órbita forzada por el sistema estimulador, eléctrico o magnético, ya sea moviéndose hacia la izquierda por la región accesible a la estimulación anódica, ya sea moviéndose hacia la derecha por la región accesible a la estimulación catódica.
Para hallar las curvas intensidad-duración que permiten caracterizar el umbral para la génesis de PA, debemos en primer lugar integrar las ecuaciones (13 a) y (13 b).

Para ello introducimos un vector de estado $\vec{x}(t)$ y las llevamos a la forma matricial siguiente:

$$\frac{d}{dt}\vec{x}(t) = \mathrm{A}\cdot\vec{x}(t) + g(t)\cdot\vec{b} \quad (14)$$

$$\vec{x} = \begin{bmatrix} A_1 \\ B_1 \end{bmatrix} \quad (15) \qquad \vec{b} = \left(\frac{\lambda^2}{\tau}\right)\cdot F_1\cdot\vec{e}_1 \;,\; \vec{e}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (16) \qquad \mathrm{A} = \begin{bmatrix} \frac{-1}{\tau}\left(1+\pi^2\frac{\lambda^2}{\ell^2}\right) & \frac{\mu}{L}\cdot\left(\frac{-\alpha}{\tau}\right) \\ \frac{\mu}{L}\cdot\frac{1}{\tau_w} & \frac{\mu}{L}\cdot\left(\frac{-\gamma}{\tau_w}\right) \end{bmatrix} \quad (17)$$

Puesto que la fibra parte del reposo, $\vec{x}(0)=0$ Aplicamos un pulso $g(t)$ durante el intervalo $[0,t_P]$. La solución de en estas condiciones es:

$$\vec{x}(t) = \left(\frac{\lambda^2}{\tau}\right)\cdot F_1\cdot\int_0^t g(u)\cdot\left(e^{(t-u)\mathrm{A}}\,\vec{e}_1\right)\cdot du \quad (18)$$

Si suponemos que describe en todo instante la dinámica del sistema (lo cual implica mantenerse en el semiplano de decaimiento) esta fórmula se verifica para todo t positivo, inclusive mayor que la duración $t_P$ del pulso estimulador.

Para que una órbita desencadene un PA, el vector de estado $\vec{x}(t)$ debe cruzar (proveniente del conjunto de decaimiento y forzado por el sistema de estimulación) la recta umbral, o al menos ser tangente a la misma.

Mediante un pulso catódico se llega al umbral cuando la órbita interseca la recta umbral. Si justo cuando $t=t_P$ el estado $\vec{x}(t)$ del sistema coincide con un punto de la recta umbral, el pulso de corriente se considera un pulso umbral.

El pulso es supra-umbral si esta coincidencia se produce antes de $t=t_P$

El pulso catódico es sub-umbral si el estado del sistema nunca coincide con un punto de la recta umbral.

Mediante un pulso anódico, en el marco de este modelo que emplea solo el modo dominante, no se puede llegar al umbral durante el tiempo en el cual ese pulso está activo. El comportamiento de la órbita del sistema abandonado a sí mismo (después de finalizado el pulso anódico, $t>t_P$) determina si se alcanza o no el umbral. Un pulso anódico es justo umbral cuando la órbita que sigue el sistema abandonado a sí mismo es tangente a la recta umbral.

Si la órbita interseca a la recta umbral dirigiéndose hacia el interior del conjunto amplificador, el pulso anódico es supra-umbral. Finalmente, es sub-umbral si la órbita del sistema abandonado a sí mismo no alcanza la recta umbral.

Entonces, la condición necesaria y suficiente para que en algún instante el estado $\vec{x}(t)$ pertenezca a la barrera umbral es $\vec{n}^T\vec{x}(t)=p$ , donde $p$ es la distancia entre el origen y la barrera umbral, $\vec{n}$ es un vector unitario columna en el plano de

estados que es ortogonal a la barrera umbral y apunta hacia el interior del conjunto amplificador, y $\vec{n}^T$ es el vector unitario traspuesto (versor fila). Ver Figura 6.

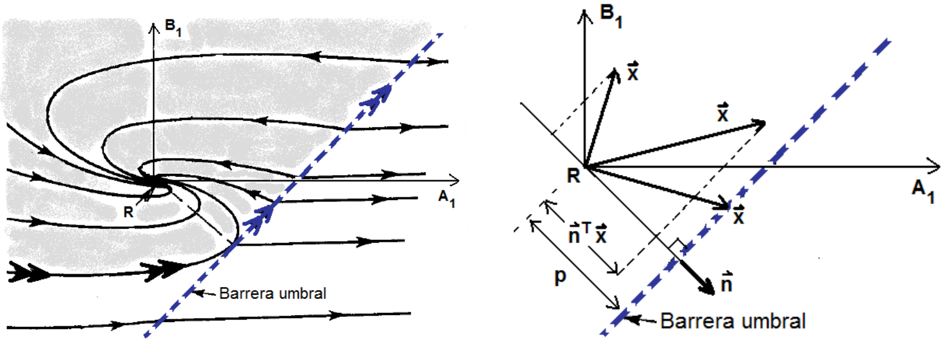



Figura 6. A la izquierda se puede ver la dinámica libre linealizada en el conjunto de decaimiento, la barrera umbral y la curva umbral aproximada. A la derecha se muestra la construcción geométrica que se utiliza para deducir la condición que debe cumplir un pulso justo umbral producido por un sistema estimulador, eléctrico o magnético.

Calculando $\frac{dA_1}{dB_1}(0) = \frac{1}{\frac{d}{dA_1}B_1\left(A_{1,u}(0)\right)}$ a partir de (11), las componentes según los ejes de abscisas $n_1$ y de ordenadas $n_2$ del versor $\vec{n}$ y la distancia $p$ entre el estado de reposo y la barrera umbral vienen dadas por las fórmulas:

$$n_1 = \frac{1}{\sqrt{1+\left(\frac{dA_1(0)}{dB_1}\right)^2}} \quad (19\text{ a}) \qquad n_2 = -\frac{\frac{dA_1(0)}{dB_1}}{\sqrt{1+\left(\frac{dA_1(0)}{dB_1}\right)^2}} \quad (19\text{ b}) \qquad p = \frac{A_{1,u}(0)}{\sqrt{1+\left(\frac{dA_1(0)}{dB_1}\right)^2}} \quad (20)$$

Teniendo en cuenta lo anterior un pulso estimulador eléctrico o magnético será un pulso umbral siempre y cuando:

$$\max_{t\in[0,+\infty)} \left\{\vec{n}^T \vec{x}(t)\right\} = p \qquad (21)$$

Esto asegura que el estado no abandona el conjunto de decaimiento hasta que eventualmente su órbita llega a un punto de tangencia a la barrera umbral. De ahí en más la dinámica no se rige por el sistema (14) y de acuerdo con el modelo, se genera un PA.

Sustituyendo (18) en (19) y dividiendo ambos miembros por $\left(\frac{\lambda^2}{\tau}\right)\cdot F_1\cdot\vec{n}^T\vec{e}_1$ la condición para que un pulso sea umbral se puede re-escribir así:

$$\max_{t\in[0,+\infty)}\left\{\int_0^t G(t-u)\cdot g(u)\cdot du\right\}=C_{U,0} \qquad (22)$$

En esta expresión: $G(t)=\frac{\vec{n}^T e^{t\mathrm{A}}\vec{e}_1}{\vec{n}^T\vec{e}_1}$ (23) $\qquad C_{U,0}=\frac{p}{\left(\frac{\lambda^2}{\tau}\right)\cdot F_1\cdot\vec{n}^T\vec{e}_1}$ (24)

A partir de las fórmulas (16) y (19 a) se deduce que $\vec{n}^T\vec{e}_1=\frac{1}{\sqrt{1+\left(\frac{dA_1(0)}{dB_1}\right)^2}}$ (25)

En consecuencia, de (20) y (25) se desprende: $C_{U,0}=\frac{A_{1,u}(0)}{\left(\frac{\lambda^2}{\tau}\right)\cdot F_1}$ (26)

La fórmula (23) puede re-escribirse de esta forma, donde $-\lambda_1,-\lambda_2$ son los valores propios de la matriz $\mathrm{A}$: $G(t)=\frac{\lambda_2}{\lambda_2-\lambda_1}\cdot e^{-\lambda_2\cdot t}-\frac{\lambda_1}{\lambda_2-\lambda_1}\cdot e^{-\lambda_1\cdot t}$ (27)

La figura 7 muestra un ejemplo con valores propios reales [19], [20].

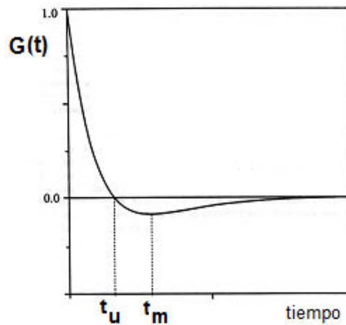



Figura 7. Gráfico de la función de respuesta al impulso donde aparecen el tiempo útil hasta la reobase $t_u$ y el instante $t_m$ donde la función presenta su mínimo. Esos instantes se pueden estimar a partir de las fórmulas: $t_u\approx\frac{1}{(\lambda_2-\lambda_1)}\ln\frac{\lambda_2}{\lambda_1}$ y $t_m\approx 2.t_u$

Calculamos los valores propios a partir de la definición (fórmula (17)) de $\mathrm{A}$, definiendo los parámetros $\xi = \frac{1}{\tau} \cdot \left(1 + \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}\right) + \frac{\mu}{L} \cdot \frac{\gamma}{\tau_w}$ y $\Delta = \xi^2 - 4.\left(\frac{\mu}{L}\right)^2 \cdot \frac{\alpha}{\tau \cdot \tau_w}$

Los valores propios $-\lambda_1 = \frac{1}{2}\left(\xi - \sqrt{\Delta}\right)$ y $-\lambda_2 = \frac{1}{2}\left(\xi + \sqrt{\Delta}\right)$ pueden ser reales, en cuyo caso $0 < \lambda_1 < \lambda_2$, o bien pueden se complejo-conjugados $\lambda_2 = \frac{1}{2}(\xi + i \cdot \omega)$ $\lambda_1 = \frac{1}{2}(\xi - i \cdot \omega)$ con $\omega = \sqrt{-\Delta}$ cuando $\Delta < 0$

En este último caso: $G(t) = -\sqrt{1 + \left(\frac{\xi}{\omega}\right)^2} \cdot e^{-\xi \cdot t} \cdot sen(\omega \cdot t - \phi)$ siendo $tg\,\phi = \frac{\omega}{\xi}$

A partir de la Figura 7 se ve que para un pulso catódico $\int_0^t G(t-u) \cdot g_c(u) \cdot du$ aumenta mientras el pulso está activo y $t \le t_u$. Una vez que el pulso cesa, comienza a decrecer. Como consecuencia, para un pulso catódico de duración $t_P \le t_u$ la condición de ser umbral se reduce a $\int_0^{t_P} G(t_P - u) \cdot g_c(u) \cdot du = C_{U,0}$.

La función $G(t)$ es a-dimensionada. Depende de los parámetros del modelo de fibra excitable homogeneizado y de la longitud del intervalo de influencia (a través de este último, depende del sistema de estimulación).

Si el pulso es rectangular, su amplitud umbral $[g_c]_u$ se relaciona con su duración a través de la fórmula, que podría ser aplicada por igual a la estimulación eléctrica y a la magnética:

$$[g_c]_u = \frac{C_{U,0}}{\int_0^{t_P} G(u) \cdot du} \quad (t_P \le t_u) \quad (28\text{ a}) \qquad [g_c]_u = \frac{C_{U,0}}{\int_0^{t_u} G(u) \cdot du} = [g_c]_{u,R} \quad (t_P > t_u) \quad (28\text{ b})$$

En (28 b) $[g_c]_{u,R}$ es el valor reobásico (mínimo) del umbral que se alcanza para una duración del pulso que supere al tiempo útil hasta la reobase $t_u$.

De (28) se desprende que $\lim_{t_P \to 0} t_P \cdot [g_c]_u = C_{U,0}$

En el caso de la estimulación eléctrica $[g_c]_u$ debe interpretarse como la amplitud umbral de un pulso rectangular de corriente inyectado a través del cátodo y $C_{U,0}$ es la denominada carga umbral límite [3], [5], [7]. En el caso de la estimulación

magnética, $\left[g_c\right]_u$ debe interpretarse como pendiente umbral de una rampa lineal de corriente inyectada en la bobina estimuladora mientras que $C_{U,0}$ debe interpretarse como corriente umbral límite. La constante de tiempo para la estimulación catódica $t_{s,c} = \dfrac{C_{U,0}}{\left[g_c\right]_{u,R}}$ (29) y el parámetro sigma $\sigma_c = \dfrac{\left[g_c\right]_u (t_s)}{\left[g_c\right]_{u,R}}$ (30) también quedan determinados en función de los parámetros del modelo.

Un análisis de la excitación anódica, análogo al realizado en la referencia [15] utilizando la funcional de excitación para reformular las teorías fenomenológicas clásicas de la excitación, conduce a la siguiente expresión para la relación entre la intensidad umbral $\left[g_a\right]_u$ y la duración del pulso:

$$\left[g_a\right]_u (t_P) = \frac{C_{U,0}}{\int_{t_*(t_P)-t_P}^{t_*(t_P)} G(u)\cdot du} \qquad (31)$$

Aquí $t_*$ se determina hallando la menor de las raíces de la ecuación $G(t_*) = G(t_* - t_P)$. En el caso que muestra la figura 7, hay una sola raíz, pero cuando los valores propios son complejos $G(t)$ oscila con amplitud decreciente y hay más de una raíz. También para el caso representado en la Figura 7, la reobase anódica $\left[g_a\right]_{u,R}$ se relaciona con la reobase catódica $\left[g_c\right]_{u,R}$ a través de la relación:

$$\left[g_a\right]_{u,R} = \left[g_c\right]_{u,R} \cdot \frac{\int_0^{t_u} G(t)\cdot dt}{\int_{t_u}^{\infty} G(t)\cdot dt} \qquad (32)$$

Las correspondientes fórmulas analíticas para la constante de tiempo $t_{s,a}$ y el parámetro sigma $\sigma_a$ para la estimulación anódica se pueden hallar en forma similar a la utilizada para la estimulación catódica.

## (5) Fundamentación de las teorías clásicas de dos factores para la estimulación eléctrica y extensión a la estimulación magnética.

En esta parte nos proponemos re-escribir las ecuaciones linealizadas (13) para obtener: (1) Una versión fundamentada de las denominadas teorías de dos factores para la excitación eléctrica mediante electrodos externos y (2) Una extensión del formalismo de esas teorías, en su formulación original meramente fenomenológicas, de modo que la nueva versión que construi-

mos resulte aplicable a la estimulación magnética.
Para comenzar, introducimos las **nuevas variables de estado** $V$ y $U$ a través de las fórmulas siguientes:

$$V - V_R = A_1 \qquad (33\ a) \qquad\qquad U - U_R = \frac{dA_{1,u}(0)}{dB_1} \cdot B_1 \qquad (33\ b)$$

Definimos los nuevos parámetros: $k_{11} = -\frac{1}{\tau} \cdot \left(1 + \pi^2 \frac{\lambda^2}{\ell^2}\right)$ (34 a)

$$k_{12} = -\frac{\frac{\mu}{L} \cdot \alpha}{\frac{dA_{1,u}(0)}{dB_1}} \qquad (34\ b) \qquad\qquad k_{21} = \frac{\mu}{L} \cdot \beta \cdot \frac{dA_{1,u}(0)}{dB_1} \qquad (34\ c)$$

$$k_{22} = -\left(\frac{\mu}{L}\right)^2 \cdot \beta \cdot \gamma \qquad (34\ d) \qquad\qquad K = \frac{\lambda^2}{\tau} F_1 \qquad (34\ e)$$

Teniendo en cuenta lo anterior, las ecuaciones (13a) y (13 b), que describen la evolución forzada del estado de la fibra en el conjunto de decaimiento, adoptan la siguiente forma:

$$\frac{dV}{dt} = k_{11} \cdot (V - V_R) + k_{12} \cdot (U - U_R) + K \cdot g(t) \qquad (35\ a)$$

$$\frac{dU}{dt} = k_{21} \cdot (V - V_R) + k_{22} \cdot (U - U_R) \qquad (35\ b)$$

Por su parte la barrera umbral, representada por la ecuación (12), se puede reescribir así: $A_{1,u}(B_1) = A_{1,u}(0) + \frac{dA_{1,u}(0)}{dB_1} \cdot B_1$ Entonces el estado $(A_1(t), B_1(t))$, variando en el conjunto de decaimiento, alcanza un estado umbral cuando

$A_1(t) = A_{1,u}(0) + \frac{dA_{1,u}(0)}{dB_1} \cdot B_1(t)$ Si igualamos $U = A_{1,u}(B_1)$ $U_R = A_{1,u}(0)$

$V_R = 0$ y tenemos en cuenta las definiciones (33 a) y (33 b), se alcanza el umbral de disparo de un PA cuando las nuevas variables verifican la igualdad:

$$V = U \qquad (36)$$

Cuando se interpretan en el marco de la estimulación eléctrica, las ecuaciones (35 a), (35 b) y (36) no son otra cosa que una versión muy general de las teorías fenomenológicas clásicas de dos factores [3], [4], [7], [8], [10] ,[12]. Pero ahora, como nos propusimos, las variables de estado y los parámetros empíricos han

quedado determinados como funciones analíticas de los parámetros de nuestro modelo.

**(6)Discusión y conclusiones**

(a) Los resultados sobre la dinámica del umbral de excitación eléctrica de fibras nerviosas obtenidos en esta parte del trabajo permitieron relacionar las amplitudes umbral de corriente en los electrodos, en el caso de la estimulación eléctrica, y las pendientes umbral de las rampas de corriente en las bobinas, en el caso de la estimulación magnética, con parámetros electrofisiológicos de membrana básicos, con el radio de la fibra (a través de la constante de espacio homogeneizada), con el revestimiento de mielina y la extensión de los nodos de Ranvier, y con la distribución del campo eléctrico paralelo a la fibra, producido por el sistema estimulador en el conductor de volumen de los tejidos (a través de las proyecciones del factor de forma y de la longitud del intervalo de influencia). Pese a que las fórmulas que dedujimos son aproximaciones analíticas, establecen relaciones entre variables que otros modelos no suministran, y en consecuencia podrían resultar de interés para el diseño de electrodos de implante o bobinas estimuladoras.
Un problema para cuya solución cabe esperar que los resultados obtenidos en este trabajo, puedan aportar una perspectiva diferente a la que aportan otros enfoques, es el que se plantea a propósito de la estimulación diferencial de fibras nerviosas y musculares.

(b)Las ecuaciones (35) y (36), junto con los grupos de fórmulas (33) y (34) obtenidas reformulando la linealización de la dinámica modal en el conjunto de decaimiento, junto con barrera umbral (barrera tal que una vez traspasada se origina un PA) no son otra cosa que una versión fundamentada de las teorías fenomenológicas clásicas de dos factores para la excitación mediante electrodos externos. Pero además obtuvimos una versión más general que la versión original, puesto que con las modificaciones del caso, resulta aplicable a la estimulación magnética. Las fórmulas (33) predicen correctamente los resultados experimentales de los electrofisiólogos clásicos sobre las modificaciones que sufren los parámetros empíricos de la teoría de dos factores cuando se modifica la distancia entre el electrodo y la fibra, el tamaño y forma del electrodo, el radio de la fibra, y la concen-

tración externa de $Ca^{++}$ [4], [7], [8], [10] ,[12]. El estudio detallado de todos estos aspectos y de las implicaciones de las fórmulas analíticas obtenidas en este trabajo para las curvas intensidad duración, debería ser llevado a cabo en un tercer trabajo, al igual que los efectos debido a las variables de activación de la membrana.

(c)Siempre que el electrodo o la bobina no se encuentren muy cerca de la fibra mielínica, cabe esperar que las fórmulas para las reobases, las constantes de tiempo y los factores sigma (tanto para la excitación catódica de cierre y la excitación anódica de apertura), resulten aplicables para estudiar el efecto de la variación de los parámetros del sistema dispositivo estimulador-conductor de volumen-fibra blanco de la estimulación. La constante de tiempo depende de $\frac{\mu}{L}$ a través de $\tau$ y de $\lambda$. Cuando $\frac{\mu}{L}$ aumenta de 0 a 1, la constante de tiempo varía desde la correspondiente a una envoltura completa de mielina hasta la de una fibra completamente desprovista de mielina. Con una adecuada selección de parámetros para la membrana, el caso $\frac{\mu}{L}=1$ se podría aplicar al estudio de la dinámica del umbral de una fibra muscular esquelética excitada directamente por el campo externo (es decir, no excitada a través de las sinapsis con fibras nerviosas).
Los incrementos en la constante de tiempo y de la reobase con la longitud del intervalo de influencia que predicen las fórmulas obtenidas para la estimulación eléctrica catódica y anódica, han podido ser confirmados en experimentos in-vivo, in-vitro e in-silico para el caso de estimulación eléctrica con electrodos puntuales en condiciones en las que la longitud del intervalo de influencia es proporcional a la distancia entre el electrodo y la fibra [15] [16] [18]. Para estimulación magnética con equipos de tercera generación, al parecer todavía no hay datos adecuados.

(d)La deducción de fórmulas para la curva intensidad-duración correspondientes a las excitaciones catódica de cierre y anódica de apertura se basó en la dinámica del umbral para las amplitudes del modo fundamental (correspondientes al voltaje a través de la membrana y a la variable de recuperación), considerado como modo dominante y desacoplado de los demás modos. La excitación catódica de apertura queda fuera del alcance de esta simplificación. En la primera parte pudimos obtener y en parte estudiar la

excitación anódica de cierre añadiendo modos de orden superior al estudio de la dinámica del umbral. Algo análogo cabe esperar en relación con la excitación catódica de apertura, empleando el modelo que tiene en cuenta la variable de recuperación.

**Agradecimiento**: A los ingenieros Héctor Korenko y Diego Suárez-Bagnasco por las corridas de simulación digital utilizadas en el presente trabajo.

## (7)Referencias bibliográficas

[1]E. Basham, Z. Yang, N. Tchemodanov, W. Liu, “Magnetic stimulation of neural tissue: techniques and system design”, in, *Implantable neural prostheses 1*, (D.D. Zhou y E. Greenbaum Eds.), New York: Springer Verlag, pp. 293-351, 2009.
[2]P. Basser, “A cable equation for myelinated axon derived from its microstructure”, Med. Biol. Eng.Comput. 31: S87-92, 1993.
[3]K. Cole, “*Membranes, ions and impulse: A chapter in classical Biophysics*”, University of California Press, Berkeley, USA, 1972.
[4] H. Davson, “A textbook of general physiology”, Little, Brown & Co., Boston, USA, 1959.
[5]D. Durand, “Electrical Stimulation of Excitable Systems”, in *Biomedical Engineering Fundamentals*, The Biomedical Engineering Handbook, J. Bronzino Ed., Boca Raton: CRC Press, 2006, ch 28, pp1-21.
[7]R. Fitzhugh, "Mathematical models of excitation and propagation in nerve” in *Biological engineering*, H. P. Schwan (Ed.), New York: McGraw-Hill, pp. 1-85, 1969.
[8]A.V. Hill, “Excitation and accomodation in nerve”, Proc. Roy. Soc. Serie B, vol. 119, pp. 305-350, 1936.
[9]S. Joucla y B. Yvert, “Modelling extracelular electrical neural stimulation: From basic understanding to MEA-based applications”, J. Physiol. (Paris), 106: pp.146–158, 2011.
[10]B.Katz, “*Electrical excitation in nerve*”, Oxford University Press, Oxford, UK, 1939.
[11]H. Korenko, “*Nonlinear modal analysis of non-uniform excitation of nerve fibers*”, Dissertation, Institute of Physics, Universidad de la República, Montevideo, 150 pp, 1997.
[12] M. Monnier, “*L'Excitation eléctrique des tissues*”, Hermann, Paris, Francia, 1934.

[13]A. Peterchev, R. Jalinous, S. Lisanby, "Transcranial magnetic stimulator inducing near-rectangular pulses with controlable pulse width (cTMS)", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 55, N°1, pp 257-266, January 2008.

[14]F. Rattay, L. Paredes y R. Leao, "Strength-duration relationships for intra- versus extracellular stimulation with microelectrodes", Neuroscience, 214: 1-13, 2012.

[15]R. Suárez-Antola "*Thresholds: Contributions to the study of excitation and action potential propagation in biological tissues stimulated by external electrodes*". D. Sc. Thesis, PEDECIBA, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, 500 pp, 1994.

[16]R. Suárez-Antola, A. Siccardi-Schiffino, "A modal approach to threshold dynamics for excitable tissues stimulated by external electrodes I. One state variable model for a fiber", Physica D, vol. 89, pp 427 - 438, 1996.

[17]R. Suárez Antola, "Outline of an analytical approach to threshold dynamics for excitable tissues stimulated by external electrodes", Fifth Conference of the European Society for Engineering and Medicine, Barcelona, España, 1999 (disponible on-line).

[18]R. Suarez-Antola, "The time constants for the electric stimulation of nerves and muscle fibres by point electrodes" in *Proc. of the 2nd IEEE-EMBS Conference on Neural Engineering*, Arlington, Virginia, pp. 652-655, 2005.

[19] R. Suárez-Ántola "Contributions to the study of optimal biphasic pulse shapes for functional electric stimulation: An analytical approach using the excitation functional", in *Proc. of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and* Biology Society, Lyon, France, 1: pp. 2440-2443, 2007.

[20]D. Suárez Bagnasco, R. Armentano y R. Suárez Ántola, "The Excitation Functional for Magnetic Stimulation of Fibers", Conference Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society-2010, pp. 4829-4833, IEEE Press, 2010, ISSN 1557-17OX.

[21] R. Suarez-Antola,"Análisis modal de la excitación eléctrica y magnética de fibras nerviosas mediante la ecuación del cable homogeneizada. Parte I: una variable de estado", Revista de la Sociedad Científica del Paraguay, vol. 17, Nº 2, pp.129-154, 2013.